UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 334

ÉTUDE

SUR

LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE

DE L'EAU HYPERTHERMALE DE DAX

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE LAPIN INTOXIQUÉ PAR LA MORPHINE

Travail du Laboratoire d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie :

Professeur M. CREYX

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 décembre 1946

PAR

Jacques BASPEYRAS

Pharmacien

Né à CRÉON (Gironde), le 10 octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

LABAT, professeur ..... *Juges.*

CHELLE, professeur ..... *Juges.*

VITTE, professeur ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 334

ÉTUDE

SUR

LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE

DE L'EAU HYPERTHERMALE DE DAX

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE LAPIN INTOXIQUÉ PAR LA MORPHINE

Travail du Laboratoire d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie :

Professeur M. CREYX

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 décembre 1946

PAR

Jacques BASPEYRAS

Pharmacien

Né à CRÉON (Gironde), le 10 octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

LABAT, professeur .....

CHELLE, professeur ..... *Juges.*

VITTE, professeur .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LECOULANT.
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id.	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Ophtalmologie	BESSIÈRES.	Chimie biologique	TAYEAU
Anatomie	RIGAUD.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	N...
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON FILS

A MON GRAND-PERE — A MA GRAND-MERE

En reconnaissance de l'affection et du dévouement qu'ils m'ont témoignés pendant mes années d'études.

A MON PERE — A MA MERE

Dont la tendre affection et l'admirable exemple me permettent de leur offrir aujourd'hui ce modeste travail en hommage.

A MA FEMME

En témoignage de mon profond amour.

MEIS ET AMICIS

A NOS JUGES

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

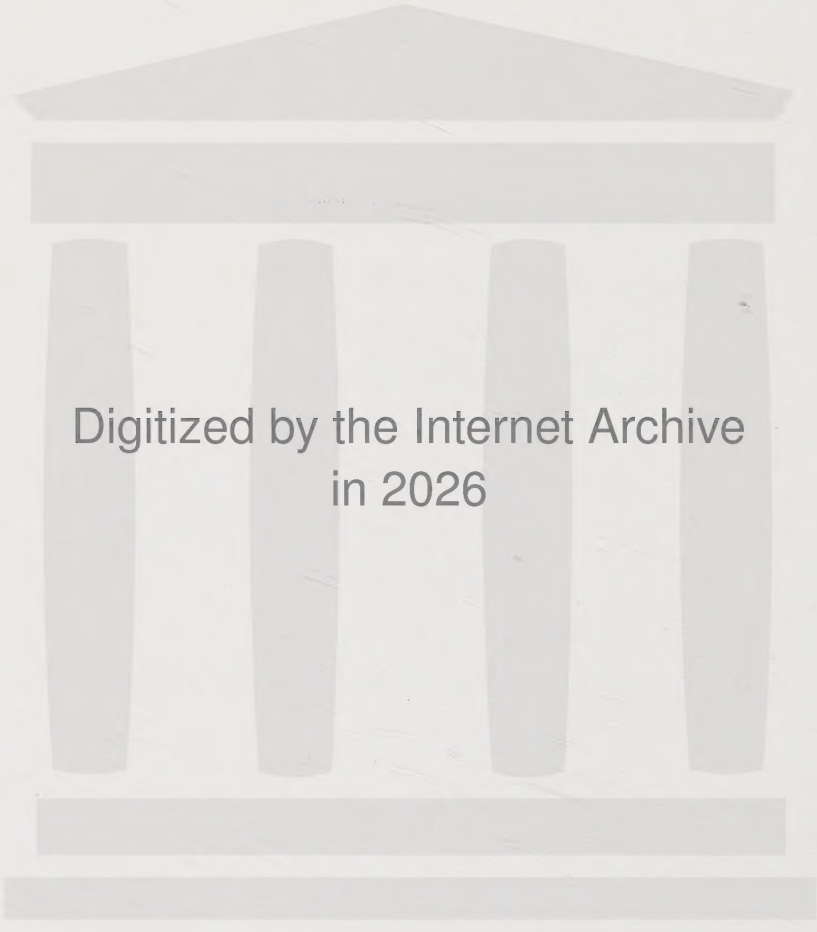
DE BORDEAUX

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique médicale.
Médecin des Hôpitaux,
***Chevalier de la Légion** d'honneur,*
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire, nous a manifesté en des heures douloureuses sa plus extrême bienveillance et nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536503_0077

ÉTUDE

SUR

LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE

DE L'EAU HYPERTHERMALE DE DAX

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
CHEZ LE LAPIN INTOXIQUÉ PAR LA MORPHINE

INTRODUCTION

Les propriétés biologiques des eaux minérales ont fait, depuis quelques années, l'objet de nombreux travaux.

Parmi ces propriétés, il en est une qui a retenu plus particulièrement et plus longuement l'attention des chercheurs : c'est le pouvoir agotoxique et anagotoxique des eaux minérales.

Ce phénomène avait déjà été entrevu par Billard, qui montra que « *le suc d'autolyse de foie de porc, obtenu en atmosphère chloroformée, inactive divers poisons et toxines après mélange* in vitro »[1].

Continuant ces travaux, et cherchant à les expliquer, Billard lui-même et de nombreux hydrologues étudièrent l'action de diverses eaux minérales vis-à-vis de multiples poisons.

(1) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 19, Doin, édit., 1931.

A notre tour, nous nous sommes demandé quelle pouvait être l'action de l'eau hyperthermale de Dax vis-à-vis d'un organisme intoxiqué par la morphine.

Dans la première partie de notre travail, après avoir rappelé l'origine de cette propriété biologique des eaux minérales et fait l'historique des travaux ayant trait à la question, nous essaierons d'exposer la nature et les causes de ces phénomènes, de rechercher quelles explications ont tenté d'en donner les divers auteurs. *Nous avons été amené à donner à cette première partie une importance assez grande : les travaux concernant ces phénomènes étant épars et aucune mise au point d'ensemble n'ayant été faite jusqu'ici.*

La deuxième partie sera consacrée à nos travaux personnels. Produisant dans un premier chapitre une brève analyse des eaux de Dax, quelques détails sur les animaux utilisés et la technique de dosage du glucose sanguin employée, nous exposerons ensuite nos travaux divisés en trois séries d'expériences :

— la première, où l'injection d'eau minérale de Dax précède celle du chlorhydrate de morphine;
— la deuxième, où les deux injections sont simultanées;
— la troisième, où l'injection d'eau suit celle du chlorhydrate de morphine.

L'étude du vieillissement de cette eau et des répercussions possibles sur le pouvoir anagotoxique fera l'objet d'un second chapitre.

Enfin, dans un troisième chapitre, nous développerons les hypothèses que l'on peut formuler au vu des résultats précédemment énoncés, en ce qui concerne les causes et le mécanisme du pouvoir anagotoxique.

Avant de clore ces pages, nous voulons exprimer nos sentiments de gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de cette thèse : à Monsieur le Professeur Creyx, qui nous a guidé dans le choix du sujet,

nous a prodigué ses bienveillants conseils et a mis à notre disposition toutes les ressources du laboratoire; à Monsieur P. Cazaux, assistant d'hydrologie thérapeutique et climatologie, dont l'aide nous a été précieuse tout au long de ce travail; à Monsieur le Docteur P.-A. Delmas-Marsalet, qui a bien voulu se charger d'effectuer les prélèvements d'eau au griffon et les expéditions; enfin, à Monsieur Cauquil, dont le dévouement nous a rendu, à maintes reprises, de grands services.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES TRAVAUX

Avant de passer en revue les différents travaux qu'a suscités cette question, nous nous sommes tout d'abord demandé quelles étaient les observations, quels étaient les résultats qui avaient conduit les chercheurs à concevoir la propriété anagotoxique [1] des eaux minérales.

Le phénomène a été noté, pour la première fois, en 1910; à peu près à la même époque, Billard [2] et Dechambre [3] montrèrent que le suc d'autolyse de foie de porc, obtenu en atmosphère chloroformée, inactive divers poisons et toxines après mélange *in vitro*. C'est ainsi que des doses mortelles de toxine diphtérique, tétanique, de chlorhydrate de cocaïne et de sulfate de strychnine, après mélange dans la seringue avec du suc d'autolyse, peuvent être injectées à des cobayes sans que ceux-ci présentent le moindre signe d'intoxication.

(1) *Anagotoxique.* — Ce mot, introduit dans le vocabulaire par Pillard (*C. R. de la Soc. de biol.*, séance du 13 mars 1926), semble devoir dériver de deux vocables grecs : ἀναγω (je ramène) τὸ τοξικόν (le poison). Par extension : qui entrave l'action du poison. Toutefois, cette étymologie, que nous croyons exacte, est passée sous silence par l'auteur.

(2) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 19, Doin, édit., 1931.

(3) Dechambre, thèse médecine Toulouse, 1910-1911, n° 918.

Ainsi naissait, dans l'esprit de Billard, l'idée que quelques substances pouvaient s'opposer au pouvoir toxique de certains poisons.

Plus tard, une nouvelle observation allait donner un essor plus grand à sa conception primitive. Au cours de ses promenades, il avait appris des bergers d'Auvergne que les moutons, indisposés après avoir brouté les jeunes pousses et les fleurs de genêts, sont pendant un certain temps réfractaires au venin de vipère. A vrai dire, cette action neutralisante du genêt était déjà connue depuis longtemps; en effet, Dorvault note que, dans le Sahara, les indigènes mordus par les vipères recouvrent leurs blessures de « *tiges de genêt, pilées et bouillies* » (4).

Il n'y avait pas loin de la chaîne des Dômes au laboratoire de Billard, qui de l'empirisme voulait passer à l'expérimentation et affirmer ainsi la science du berger. C'est alors qu'il réalisa les expériences suivantes : il injecta à des cobayes cinq milligrammes de sulfate de spartéine par cent grammes de poids; il les mit ainsi, suivant son expression, en état de « *mal spartéinique* », analogue à celui où se trouvaient les moutons. Aux cobayes en état de « *mal spartéinique* », il infuse ensuite une dose de venin de vipère, supérieure de cinq fois à la dose minima mortelle. Il observe alors que les animaux résistent parfaitement à cette dose de venin qui, sans sulfate de spartéine, eût été sûrement mortelle. Les animaux ne présentent pas davantage d'accidents quand la spartéine et le venin sont injectés mélangés dans la seringue. « *Cependant*, dit-il, *je n'ai que rarement pu sauver des cobayes en leur injectant la spartéine après l'envenimation.* » (5). Billard concluait ainsi : « *Quoi qu'il en soit, et ne voulant pas préjuger du mode d'action de la spartéine, nous dirons simplement qu'elle empêche l'action*

(4) Dorvault, *L'Officine* ou *Répertoire général de pharmacie pratique*, Vigot frères, édit., Paris, 1933, p. 824.

(5) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 16, Doin, édit., 1931.

toxique du venin, qu'elle possède un pouvoir anagotoxique sur le venin. » (6).

Ainsi prenait corps, dans l'esprit de Billard, cette notion de protection d'un organisme contre les poisons par certaines substances. Cette expérimentation constituait le premier maillon d'une chaîne qui justifiait la formule d'une hypothèse explicative.

Déjà Billard apercevait l'action possible de la spartéine plus rapide que celle du venin : la vitesse de diffusion dans les tissus serait plus grande pour le poison végétal que pour le toxique animal, tout au moins quand le premier précède ou accompagne le second. Pour augmenter la diffusion de la spartéine, la pensée lui vint d'injecter le sulfate de cet alcaloïde mélangé à des solutions électrolytiques variées. « *J'espérais ainsi*, dit-il, *gagner de vitesse le venin et protéger le système nerveux par la spartéine, même après l'envenimation.* » (7). « *Ayant à notre disposition les eaux des sources hydrominérales de nos cinq grandes stations d'Auvergne, nous n'avons pas cherché à préparer nous-même des solutions d'électrolytes variées, mais utilisé seulement celles préparées par la nature.* » (8).

Il employa ainsi les eaux de Châtel-Guyon, Saint-Nectaire, Royat, La Bourboule, du Mont-Dore, et injectant à des cobayes une dose de sulfate de spartéine sûrement mortelle, mélangée dans la seringue à l'eau minérale, voici les résultats qu'il obtint :

Les eaux de La Bourboule (Source Choussy) et du Mont-Dore (Source Madeleine) inactivent la spartéine, tandis que celles de Châtel-Guyon (Source Gübler), Royat (Source Saint-Marc) et Saint-Nectaire (Source du Parc) augmentent sa toxicité. Le contexte a été rapporté par Billard lui-même dans le tableau suivant (9) :

---

(6) Billard (G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 13 mars 1926, p. 650-652.
(7) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 17, Doin, édit., 1931.
(8) Billard (G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 17 avril 1926, p. 982-983.
(9) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 18, Doin, édit., 1931.

Eau physiologique	tue en 40 min
Châtel-Guyon (Gübler)	tue en 39 min.
Royat (Saint-Marc)	tue en 35 min.
Saint-Nectaire (Parc)	tue en 33 min.
La Bourboule (Choussy).....	survie sans accidents
Mont-Dore (Madeleine)	survie sans accidents.

Encouragé par ces résultats qu'il qualifiait lui-même d'imprévus et même d'imprévisibles, Billard poursuivit ses recherches et remarqua que les eaux de Châtel-Guyon « *possèdent un remarquable pouvoir anagotoxique contre le venin de vipère après mélange* in vitro »[10], mais avec la restriction suivante, « *que les eaux minérales doivent être embouteillées d'une manière parfaite afin que leurs qualités anagotoxiques ne deviennent pas agotoxiques* »[10].

Après ces résultats obtenus avec le venin de vipère, Billard fut rapidement et tout naturellement amené à rechercher les propriétés inactivantes des eaux minérales vis-à-vis d'autres neurotoxines.

Entre temps, il avait observé l'inactivation de la toxine diphtérique par le sulfate de spartéine, mais avait échoué dans ses essais d'inactivation de la toxine tétanique par le même poison[11].

Il établit alors l'inactivation de la toxine tétanique par les eaux de La Bourboule (Source Choussy), et à un degré moindre par celles de Châtel-Guyon (Source Gübler) et Royat (Source Eugénie). « *Toujours*, dit-il, *le pouvoir anagotoxique de Choussy sur la toxine a été manifeste.* »[12]. Ici, toutefois, le mode opératoire était un peu différent; le facteur temps intervient, le poison tétanique étant une toxine qui présente une période d'incubation et n'agit « *qu'après un temps mort* ». « *Le pouvoir anagotoxique de Choussy* in vivo *est*

(10) Billard (G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 1er mai 1926, p. 1140.
(11) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 35, Doin, édit., 1931.
(12) Billard (G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 15 mai 1926, p. 1236.

surtout marqué lorsque cette eau est injectée aux environs de la sixième heure après l'inoculation. » (13).

Poursuivant ses expériences sur des cobayes, il observe qu'il est possible d'inactiver la toxine diphtérique en la mélangeant dans la seringue à l'eau des sources du Parc et Saint-Cézaire de Saint-Nectaire, ainsi qu'à celle du Rocher, incontestablement la plus active (14). De même, injectée après la toxine diphtérique, l'eau du Rocher semble avoir un pouvoir anagotoxique indéniable : *in vivo*, cette action se manifeste de la cinquième à la dixième heure après l'injection, « *comme si la toxine fixée d'abord localement n'entrait bien dans la circulation qu'à partir de la cinquième heure* » (15).

Malheureusement, la mort surprit Billard en pleine activité scientifique; il manque à ses travaux, suivant l'expression de F.-G. Crookshank et R. Cruchet dans l'avertissement paru en tête de son ouvrage posthume, « *le lien qui aurait relié et enchaîné tous les chapitres, il y manque aussi les conclusions générales dans lesquelles il aurait pu condenser sa pensée pour la mettre mieux à notre portée* » (16).

Cependant, le chemin était tracé, et nombre d'hydrologues allaient suivre l'exemple du chef de l'école de Clermont-Ferrand.

Pierre Dodel, son élève, le premier, s'engagea dans cette voie et montra, en collaboration avec Godonèche, que la Source Fenestre de La Bourboule possède un pouvoir anagotoxique vis-à-vis de la pilocarpine chez les cyprins et les lapins (17).

A leur tour, Mougeot et Aubertot, utilisant les eaux de Châtel-Guyon, de Royat, du Mont-Dore, de Saint-Nectaire, de La Bourboule, purent mettre en évidence le pouvoir phy-

---

(13) Billard (G.) et Courtial, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 5 juin 1926, p. 13.

(14) Billard (G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 12 juin 1926, p. 74.

(15) Billard G.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 12 juin 1926, p. 74.

(16) Billard (G.), *La phylaxie*, Avertissement des « Directeurs », p. 7, Doin, édit., 1931.

(17) Dodel et Godonèche, *Centre médical*, 38e année, juin 1932, p. 136-139.

lactique de ces eaux vis-à-vis de la picrotoxine sur le vairon [18], en utilisant comme test la disparition de son réflexe caudal, et vis-à-vis de l'aconitine sur le rat et le cobaye [19].

Dans une note aux *Annales de la Société d'hydrologie et climatologie médicale de Paris*, Robert et R. Clogne ont pu noter le pouvoir anagotoxique de la Source Madeleine du Mont-Dore sur le lapin vis-à-vis du chlorhydrate d'acétylcholine [20].

Ferreyrolles, utilisant la morphine et la cocaïne, montra le pouvoir phylactique de la Source Choussy-Perrières de La Bourboule sur des cobayes intoxiqués par ces poisons [21], au point de conclure : « *Il ne semble pas le moins du monde illogique de préconiser l'injection de Choussy-Perrières contre les intoxications par la cocaïne et la morphine, et de rechercher son effet dans les cures de désintoxication.* » [22].

Enfin, Puech et Roche, sur les Gambusia, établissent que les eaux de Vichy sont agotoxiques sans différence bien nette entre Hôpital, Grande Grille et Chomel; Choussy de La Bourboule est, au contraire, nettement anagotoxique vis-à-vis du novarsénobenzol [23]. En changeant les conditions d'expérience, en administrant l'eau préalablement au toxique, les Gambusia, pour lesquels les eaux minérales sont agotoxiques vis-à-vis du novarsénobenzol, présentent, au contraire, une résistance au toxique considérablement accrue par un séjour de quelque temps dans l'eau minérale [24].

Tels sont, en bref, les travaux de Billard et de ses dis-

---

(18) Mougeot et Aubertot, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3e série, t. CV, 3 mars 1931, p. 355-358, et *Presse th. et climat.*, 78e année, 1932, p. 208-211.

(19) Mougeot et Aubertot, *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 5 avril 1932, t. CVII, n° 13, p. 471; *Presse th. et climat.*, 78e année, 1932, p. 285.

(20) Robert et Clogne (R.), *Ann. de la Soc. hydrol. et climatol. de Paris*, 78e année, 1932-1933, p. 189-192.

(21 et 22) Ferreyrolles, *Ann. de la Soc. hydrol. et climatol. de Paris*, 71e année, 17 mars 1930, p. 352-363.

(23) Puech et Roche, *Ann. de la Soc. hydrol. et climatol. de Paris*, 78e année, 1936-1937, p. 266-277.

(24) Puech et Roche, *Ann. de la Soc. d'hydrol. et climatol. de Paris*, 78e année, 1936-1937, p. 278-280.

ciples. Mais parallèlement aux recherches effectuées sur les eaux minérales du Massif Central, d'autres eaux, principalement celles des Vosges, ont suscité des expériences identiques. Si l'on considère généralement Billard comme le chef de l'Ecole de Clermont-Ferrand, Perrin et Cuénot peuvent revendiquer ce titre pour l'Ecole de Nancy; en effet, les eaux des Vosges ont été, de la part de ces deux auteurs, l'objet d'estimables travaux.

Ces derniers auteurs ont décelé le pouvoir anagotoxique de certaines sources de Bussang (Grande Salmade, Petite Salmade et Demoiselles) chez le cobaye vis-à-vis du sulfate de spartéine (25). Pour expliquer cette propriété des eaux minérales, ils ont examiné un grand nombre de sources des stations suivantes : Luxeuil, Plombières, Bains-les-Bains, Nancy-Thermal, Vittel, Contrexéville, Velleminfroy, Capvern, Le Mont-Dore, La Bourboule, Vichy, Vals, Pougues, Eaux-Bonnes, Saint-Christau, Forges-les-Eaux, Saint-Honoré. Ils emploient le cyanure de potassium, le cyanure de mercure, l'arséniate de sodium, le sublimé, l'acide phénique, le sulfate d'ésérine, la picrotoxine, le chlorhydrate de pilocarpine, avec comme animal d'expérience la larve de culex.

Auparavant, ils définissent les concentrations mortelles de ces différents poisons (1/40.000 pour le cyanure de potassium, etc.) et créent un indice de protection, obtenu en notant le nombre de larves survivantes dans les différents bains d'eaux minérales au moment où meurt la cinquantième larve du bain témoin. Cet indice de protection peut varier de 0 pour les eaux minérales à pouvoir anagotoxique nul à 50 pour celles qui présentent un pouvoir anagotoxique très marqué.

De toutes ces expériences, ils concluent : « *Les eaux bicarbonatées que nous avons expérimentées se montrèrent fortement anagotoxiques vis-à-vis de la picrotoxine* » (résultat

(25) Perrin et Cuénot, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 12 juill. 1929, p. 855-856.

concordant bien avec celui de Mougeot et Aubertot); « *dans la catégorie des eaux dont le pouvoir neutralisant est moins marqué, quoiqu'encore très net, nous avons noté les sulfatées calciques et les bicarbonatées vis-à-vis du chlorhydrate de pilocarpine, les bicarbonatées vis-à-vis de l'arséniate de sodium et du cyanure de potassium, Bussang vis-à-vis du sublimé. Les autres sources étudiées, et entre autres toutes les sources oligométalliques, se sont montrées sans effet anagotoxique.* » (26).

Nous verrons la suite que Perrin et Cuénot donnèrent à leurs résultats quand nous chercherons à montrer la nature des phénomènes anagotoxiques, à les interpréter.

Ces deux Nancéens ne furent pas les seuls à étudier les propriétés des eaux minérales vosgiennes.

Violle et Giberton signalent sur le vairon le pouvoir anagotoxique de l'eau de Vittel (Source Hépar) vis-à-vis d'une solution d'hydroxyde de cuivre (27).

Citons encore les travaux d'Uzan et Spezzafumo avec les eaux tunisiennes de Korbous, qui neutralisent la spartéine; injectant à des cobayes le sulfate de spartéine, soit avant, soit en même temps mais séparément, soit après l'eau minérale, ils concluent que « *les quatre eaux ont un pouvoir phylactique évident. Les eaux d'Aïn-Chefa, d'Aïn-Sbïa, d'Aïn-el-Okteur, non seulement protègent, d'une façon remarquable, le cobaye contre la spartéine, mais le plus souvent même lorsque l'intoxication est déjà manifeste* » (28).

Nous n'omettrons pas de mentionner les recherches de MM. M. Creyx et P. Cazaux effectuées à Bordeaux et touchant inversement *les propriétés agotoxiques* des eaux alcalines (Vichy).

Ayant déterminé la dose mortelle de chlorhydrate de mor-

---

(26) Perrin et Cuénot, *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, t. XXIX, sept. 1931, p. 488.

(27) Violle et Giberton, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIX, 22 déc. 1928, p. 1938-1940.

(28) Uzan et Spezzafumo. *Tunisie médicale*, 28e année, déc. 1934, p. 449-438.

phine pour le lapin (0 g. 335 par kilo), ces auteurs injectent, de part et d'autre de la colonne vertébrale et par voie sous-cutanée, l'eau minérale, soit avant, soit simultanément, soit après la morphine.

Dans le premier cas, la dose mortelle était de :

0 g. 23 pour la Source Grande Grille;
0 g. 27 pour la Source des Célestins.

Dans le second cas, cette dose s'élevait à :

0 g. 28 pour la Source Grande Grille;
0 g. 30 pour la Source des Célestins.

Dans le troisième cas, la dose mortelle s'élevait à :

0 g. 22 pour les deux Sources.

« *L'eau de Vichy Grande Grille et Célestins possède donc chez le lapin un pouvoir agotoxique très marqué vis-à-vis du chlorhydrate de morphine.* »[29].

Précisons quelques points avant d'aborder l'interprétation de ces faits :

Pourquoi certains auteurs ont-ils employé indifféremment les termes « *pouvoir anagotoxique* », « *pouvoir phylactique* », et quelquefois ces deux termes dans l'exposé de leurs travaux ? Quel est le sens que chacun leur a respectivement attribué ?

Reconsidérons les travaux de Billard. Lorsque cet auteur expose, sans les interpréter encore, ses premiers résultats, il parle de : « *Pouvoir anagotoxique du sulfate de spartéine sur le venin de vipère d'Auvergne* », « *Pouvoir anagotoxique des eaux de La Bourboule et du Mont-Dore sur le sulfate de spartéine* ». Opérant tantôt *in vivo*, tantôt *in vitro*, il intitulera ses comptes rendus : « *Pouvoir anagotoxique* in vivo *de l'eau de La Bourboule sur la toxine tétanique* », « *Pouvoir*

(29) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Ann. de l'Inst. hydrol. et climatol.*, t. XIII, janv.-déc. 1941, p. 157.

anagotoxique in vitro *des eaux minérales d'Auvergne sur la toxine tétanique* ».

Il applique indifféremment le terme anagotoxique à l'effet *in vivo* et *in vitro*, car, ajoute-t-il, « *ne pouvant préjuger du mode d'action des eaux minérales sur la spartéine, j'ai dit à cette époque que celles-ci ont un pouvoir contre l'action toxique de la spartéine, un pouvoir anagotoxique sur la spartéine* » (30).

C'est alors que, cherchant à relier par la même cause les observations qui avaient certains points communs avec l'immunité, il usa du mot phylaxie (du grec φύλαξις : protection) parce que, dit-il, celui « *d'immunité, que j'avais tout d'abord utilisé, prêtait à des confusions importantes* » (31), et « *avec cette notion que la phylaxie n'est pas spécifique comme l'immunité et n'éveille pas l'idée des anticorps spécifiques* » (32).

Ainsi, dans la terminologie de Billard apparaissait le vocable de « *pouvoir phylactique* », « *préférable de réserver au traitement fait avant qu'intervienne l'action de la substance nocive* » (33).

Dodel et Godonèche, ses collaborateurs et élèves, semblent bien avoir résumé la pensée du maître en disant : « *L'anagotoxie désigne la protection contre une substance par une autre, les deux étant injectées en mélange; la phylaxie, au contraire, comporte l'injection successive à quelques heures ou à quelques jours d'intervalle des deux substances.* » (34). Telle est aussi l'opinion de Mougeot et Aubertot, qui affirment que, « *dans la phylaxie, on protège l'organisme sans qu'il y ait eu contact préalable entre le toxique et l'eau minérale* » (35).

(30) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 18, Doin, édit., 1931.
(31) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 23, Doin, édit., 1931.
(32) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 29, Doin, édit., 1931.
(33) Billard (G.), *Progrès médical*, 4 mai 1927, p. 731-736.
(34) Dodel et Godonèche, *Centre médical*, juin 1932, 38e année, p. 136-139.
(35) Mougeot et Aubertot, *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 5 avril 1932, t. CVII, n° 13, p. 471, et *Presse th. et climat.*, 1932, 78e année, p. 295.

Le reproche que Perrin et Cuénot adressent à Billard, c'est d'avoir confondu les phénomènes anagotoxiques et phylactiques, alors qu'en réalité celui-ci pensait pouvoir attribuer un mode analogue aux mécanismes de l'anagotoxie et de la phylaxie et donner ainsi la même explication de ces deux processus.

Le terme de pouvoir anagotoxique, Perrin et Cuénot le réservent aux « *neutralisations antitoxiques observées* in vitro *et résultant de l'action des eaux minérales ou de leurs sels actifs sur des poisons divers* » (36).

Quant aux faits d'inactivation de toxiques observés *in vivo*, c'est-à-dire de phénomènes phylactiques, Perrin et Cuénot distinguent deux groupes :

— le premier relève de la *phylaxie immédiate*, dans laquelle l'injection protectrice et l'injection toxique se suivent à quelques minutes d'intervalle, l'ordre important peu;

— le second relève de la *phylaxie médiate* : l'agent protecteur est introduit quelques heures avant le toxique.

A l'immunité, l'antagonisme, l'antidotisme, l'accoutumance, modes de protection *in vivo* connus jusqu'alors, Perrin et Cuénot ajoutent les phénomènes de métathèse (du grec : μετατίθημι, je déplace) :

« — *métathèse première manière : le toxique présente pour l'agent modificateur une plus grande affinité que pour les éléments protoplasmiques sur lesquels il se trouvait fixé; résultat : le contrepoison déplace le toxique pour se combiner avec lui;*

» — *et métathèse deuxième manière : le contrepoison présente une affinité plus grande que le toxique pour les mêmes constituants cellulaires. Il y a alors libération du toxique et*

(36) Perrin et Cuénot, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXIX, sept. 1931, p. 495.

fixation du contrepoison sans qu'aucune combinaison n'intervienne entre ces deux substances » [37].

Ils identifient la métathèse première manière à la phylaxie médiate et la métathèse deuxième manière à la phylaxie immédiate.

Il convient de remarquer que toutes les expressions dont il a été fait usage ne tiennent pas compte du pouvoir agotoxique.

Billard écrivait aussi : « *J'ai constaté que si les eaux minérales ont un pouvoir anagotoxique, elles possèdent, en outre, un redoutable pouvoir agotoxique sur les maladies; celui-ci mérite autant que l'autre de patientes recherches.* » [38]. Or, seuls, MM. M. Creyx et P. Cazaux [39] pour les eaux de Vichy vis-à-vis de la morphine, Puech et Roche [40] pour ces mêmes eaux vis-à-vis du novarsénobenzol, ont étudié cette propriété activante des eaux minérales.

En ce qui concerne nos travaux, nous emploierons le terme « *pouvoir anagotoxique* », en hommage à Billard qui créa ce mot, afin d'éviter des confusions possibles avec l'anaphylaxie si l'on usait de celui de « *pouvoir phylactique* »; car s'il est naturel d'opposer l'agotoxie à l'anagotoxie, on ne peut agir de même pour la phylaxie et l'anaphylaxie, ces deux phénomènes étant d'ordre et de nature très différents.

---

(37) Perrin et Cuénot, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXX, mars 1932, p. 90.

(38) Billard (G.), *Presse médicale*, 26 janv. 1927, p. 113.

(39) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XIII, janv.-déc. 1941, p. 142-157.

(40) Puech et Roche, *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. de Paris*, 78e année, 1936-1937, p. 278-280.

CHAPITRE II

THEORIES CONCERNANT LE POUVOIR ANAGOTOXIQUE DES EAUX MINERALES

Après avoir résumé les différents travaux parus sur le pouvoir anagotoxique des eaux minérales et précisé le sens de certains termes employés par les divers auteurs, examinons les idées maîtresses qui s'en dégagent touchant le mécanisme et les causes des phénomènes observés.

L'interprétation la plus simple, venue tout d'abord à l'esprit de Billard, implique *in vitro* des phénomènes de précipitation et d'adsorption[1]; mais il abandonna bientôt ce double substrat : la neutralisation se produit non seulement *in vitro*, mais encore *in vivo*[2]. Il fit cette *première hypothèse : « Certains ions libres du complexe électrolytique hydrominéral constitué par les eaux thermales en circulation dans le sang et les humeurs se fixent sur les toxines et les inactivent. »*[3]. Ici, comme là, l'action directe des ions sur la toxine serait l'origine de l'anagotoxie, ce qui équivaudrait à une neutralisation.

Malgré tout, cette hypothèse, peut-être trop simpliste, lui semblait insuffisante. Il la discuta et la rejeta, car, dit-il, *« la toxine reste intacte puisque l'animal peut par la suite fabriquer des anticorps spécifiques et résister à de nouvelles doses mortelles de toxine »*[4]. Ce qui est changé, ce n'est pas

(1) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 52, Doin, édit., 1931.
(2) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 46, Doin, édit., 1931.
(3) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 52, Doin, édit., 1931.
(4) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 54, Doin, édit., 1931.

le poison, mais l'état de réceptivité de l'animal que les eaux minérales rendent réfractaire. Billard est tout naturellement amené à formuler une *deuxième hypothèse : « Certains ions du complexe électrolytique hydrominéral constitué par certaines eaux thermales se fixent sur le système nerveux et le rendent réfractaire à l'imprégnation par les toxines.* »(5).

Le « *nescio quid* » du pouvoir anagotoxique résiderait dans le système nerveux; il s'établirait une sorte de « *course au névraxe* » entre l'eau minérale et la substance toxique : le premier arrivant imprégnerait le tissu nerveux à la manière d'une matière tinctoriale. Si ce premier arrivant est la substance anagotoxique, le tissu nerveux, une fois imprégné par elle, ne peut l'être par le poison; il s'oppose à la fixation ultérieure des autres substances neurotropes.

« *Quoi qu'il en soit, les phénomènes phylactiques se ramènent à des modifications de perméabilité cellulaire; les phylactiques empêchent la pénétration des toxiques jusque dans la partie vitale du protoplasme, par le seul fait qu'ils ont une même affinité pour les mêmes constituants, le premier ayant occupé la place s'opposant au passage des seconds... Il apparaît donc que très vraisemblablement les neurotoxines et les substances phylactiques qui leur sont opposées se fixent sur les lipoïdes cellulaires.* »(6).

Tel est le processus qui, de l'avis de Billard et de ses élèves, semble régir les phénomènes anagotoxiques. Le problème paraissait encore loin de sa solution tant que le mécanisme intime du mode d'action des eaux minérales n'était pas précisé.

C'est à cette tâche que s'attacha alors Billard. Il s'aperçut que les lipoïdes du système nerveux jouent un rôle de tout premier plan. L'équilibre de ces derniers est conditionné par la solubilité de savons, car, dit-il, « *c'est aux savons que les lipoïdes doivent d'être à l'état de sol chez l'animal*

(5) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 54, Doin, édit., 1931.
(6) Dodet, Thèse doctorat ès sciences, Lyon, p. 43, 1929.

vivant »[7]; « *nous sommes ainsi conduit à nous demander quelle est leur part dans la fixation des neurotoxines, et par suite quel est leur rôle dans la phylaxie par les eaux minérales* »[8]. C'est pourquoi il étudie la fixation des neurotoxines par les savons les plus usuellement rencontrés dans l'organisme, c'est-à-dire les palmitates, les oléates et les stéarates de sodium. Il observe que ce sont les palmitates qui fixent le mieux les neurotoxines, les oléates à un degré moindre; quant aux stéarates, leur pouvoir fixateur serait nul[9]. Dans une étude parallèle, Billard montre que les eaux minérales traitées par le palmitate de sodium perdent complètement leurs propriétés phylactiques : le palmitate, précipité par les ions des eaux, entraîne dans son floculat les ions qui phylactisent; les eaux traitées par l'oléate perdent partiellement leurs propriétés; le stéarate, lui, les laisse inchangées[10].

De toutes ces observations, il apparaît que les substances toxiques neurotropes, pour arriver jusqu'aux lipoïdes constitutifs, ont besoin d'être solubilisées dans la phase savonneuse ou d'être fixées par les savons.

Lorsque les ions phylactisants des eaux minérales ont provoqué « *le déséquilibre temporaire des lipoïdes du système nerveux* »[11] en bloquant leurs palmitates de constitution, la fixation des substances toxiques se trouverait empêchée.

L'anagotoxie se résumerait donc à une imperméabilité artificielle de la cellule nerveuse aux poisons.

Voyons maintenant l'explication qu'ont avancée, de ces mêmes phénomènes, les deux chefs de l'Ecole de Nancy. Après avoir envisagé le rôle possible de la radio-activité, de l'adsorption, puis éliminé ces facteurs, ils ont cherché si les électrolytes contenus dans les eaux minérales ne pou-

---

(7) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 58, Doin, édit., 1931.
(8) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 59, Doin, édit., 1931.
(9) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 61, Doin, édit., 1931.
(10) Billard (G.), *La phylaxie*, p. 65, Doin, édit., 1931.
(11) Laville, thèse pharmacie, Toulouse, 1929, n° 7, p. 49.

vaient suffire à résoudre la question. Ils étudient, isolément, l'action des sels des eaux minérales vis-à-vis de certains poisons. Ils observent que le carbonate de chaux, le carbonate de fer, le sulfate de manganèse vis-à-vis du sulfate de spartéine, le carbonate de magnésie vis-à-vis de la picrotoxine, le carbonate neutre de potassium, le carbonate de lithine vis-à-vis de la toxine tétanique, sont doués de pouvoir anagotoxique (12).

A peu près à la même époque, Violle et Giberton montrent que le chlorure de calcium possède le même pouvoir que les composés précédents vis-à-vis des sels de cuivre (13).

Perrin et Cuénot, aussi bien que Violle et Giberton, concluent que le pouvoir anagotoxique des eaux minérales est dû à certains de leurs électrolytes, et, suivant le degré de protection conféré, ils rangent ces derniers en trois catégories :

1° électrolytes à pouvoir anagotoxique très marqué;
2° électrolytes à pouvoir anagotoxique peu marqué;
3° électrolytes à pouvoir anagotoxique nul.

Le problème du pouvoir anagotoxique des eaux minérales se réduit à celui du pouvoir de leurs sels bien définis chimiquement. « *Les sels anagotoxiques agissent comme de simples antidotes.* » (14). Tandis que pour Billard le toxique n'est nullement altéré par l'addition d'un électrolyte anagotoxique, Perrin et Cuénot adoptent une hypothèse contraire : « *Pour nous, tout pouvoir anagotoxique est le résultat d'une action chimique plus ou moins nette, action réciproque de l'électrolyte actif sur le toxique correspondant, avec production d'un corps nouveau, soit soluble, mais plus ou moins inoffensif, soit toxique, mais insoluble* » (15).

C'est également par la présence des sels minéraux qu'ils

(12) Perrin et Cuénot, *Presse th. et climat.*, 1er févr. 1932, p. 73.
(13) Violle et Giberton, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. C, 19 janv. 1929, p. 190-192.
(14) Perrin et Cuénot, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 1929, p. 1038.
(15) Perrin et Cuénot, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CIII, 1930, p. 609.

tentent d'expliquer le pouvoir phylactique des eaux; toutefois, la nature du phénomène, au lieu d'être uniquement chimique comme pour l'anagotoxie, serait cellulaire.

Dans la *phylaxie immédiate*, où l'affinité de la substance neutralisante pour les mêmes éléments cellulaires est plus grande que celle de la substance toxique, l'agent neutralisateur ne modifierait pas chimiquement le toxique qui se trouverait déplacé. Ces faits d'inactivation se réduiraient donc à des déplacements du toxique de ses combinaisons cellulaires.

Quant à la *phylaxie médiate*, elle leur semble être également de nature cellulaire; à la différence de la conception de Billard, les poisons introduits dans l'organisme ne se fixeraient pas électivement sur des éléments cellulaires spécialisés, mais indifféremment sur tous les tissus de l'organisme; ils refusent aux lipoïdes la propriété que leur avait accordée Billard, et rejettent la théorie « *attribuant aux seuls lipoïdes la totalité du pouvoir fixateur des tissus* » (16).

En résumé, nous voyons Billard s'attacher surtout à intégrer les phénomènes d'inactivation dans un mécanisme physiologique. Perrin et Cuénot font du pouvoir anagotoxique un phénomène d'ordre presque exclusivement chimique.

---

(16) Perrin et Cuénot, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXX, *mars* 1932, p. 104.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

POUVOIR ANAGOTOXIQUE DES EAUX HYPERTHERMALES DE DAX

La revue des travaux précédents nous a révélé la multiplicité des protocoles d'expériences suivis, en même temps que la diversité dans le choix des animaux d'expériences (lapins, cobayes, vairons, gambusia, cyprins, larves de culex, etc.).

Or, il est bien évident que si l'on veut tenter de donner une explication pertinente du pouvoir anagotoxique des eaux minérales, il est nécessaire d'étudier l'action d'une eau de chaque groupe déterminé, et cela chaque fois sur un animal de même espèce intoxiqué toujours par le même poison.

Telle était l'intention de MM. M. Creyx et P. Cazaux quand ils entreprirent l'étude de l'action des eaux bicarbonatées sodiques de Vichy. C'est pourquoi, sur leurs conseils, nous avons poursuivi ces travaux en portant notre choix sur l'eau hyperthermale de Dax, classée dans le groupe des eaux oligométalliques; il ne semble pas, en effet,

que cette eau ait fait l'objet jusqu'ici d'une étude concernant le pouvoir agotoxique ou anagotoxique. Par ailleurs, étant donnée la proximité de Dax, nous avons pu opérer sur des eaux âgées de 16 à 22 heures; nous verrons, du reste, plus loin, que la question « *d'âge* » joue pour cette eau un rôle primordial.

Nous recevions l'eau en ampoules de 10 cm^3, scellées et expédiées par les soins du Docteur P.-A. Delmas-Marsalet (de Dax). Le prélèvement était fait au puits du Splendid, *d'accès facile;* chaque ampoule portait l'heure du prélèvement que nous notions avec soin.

Les eaux minérales de Dax sont de deux sortes :

— les unes, chlorurées fortes (le taux de chlorure de sodium atteignant, en effet, près de 300 grammes par litre);

— les autres, hyperthermales à minéralisation faible, qui les font ranger dans le groupe des eaux minérales oligométalliques.

Ce sont ces dernières qui ont servi à nos recherches.

Serres, Garrigou, Willm, ont donné des analyses de cette eau; la dernière en date a été communiquée par le Professeur Barthe, qui en a défini la composition suivante[1], au forage du puits du Splendid :

Température de l'eau	48°
Résidu à 110°	1 g. 236
Résidu au rouge	1 g. 114
Résidu sulfaté	1 g. 404
Alcalinité en $SO^4 H^2$ N/10	27 cm^3
Matières organiques :	
en milieu alcalin, en O	2 mg. 0
en milieu acide, en O	2 mg. 12

(1) Barthe, *Bull. des tr. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 1931, p. 81.

1° Cations :

K	+	0 g. 0984
Na	+	0 g. 1304
NH^4	+	néant
Ca	+ + ...	0 g. 2921
Li	+	traces
Mg	+ + ...	0 g. 159
Fe	+ + ...	0 g. 0011
Mn	+ + ...	traces
Al	+ + + ...	0 g. 0015

2° Anions :

SO^4 (sulfurique)	0 g. 3746
NO^3 (nitrique)	néant
NO^2 (nitreux)	néant
Cl (chlore)	0 g. 3017
Br (brome)	néant
I (iode)	traces
PO^4H (phosphorique)	néant
AsO^4H (arsénique)	néant
SiO^2 (silice non dissociée).....	0 g. 039

Leur principale caractéristique est leur température élevée (48° au Splendid), leur composition légèrement chlorurée et sulfatée. Quoi qu'il en soit, l'eau de Dax peut être prise comme type des eaux oligométalliques, ainsi que Vichy l'avait été des bicarbonatées sodiques.

L'animal d'expérience était le lapin, appartenant à la race grise commune, d'un poids moyen de 2 kilos. Les animaux étaient conservés dans le clapier du laboratoire avant d'être soumis à l'expérimentation, afin de leur faire retrouver l'équilibre que le voyage ou le manque de nourriture aurait pu leur faire perdre.

Chaque expérience nécessitait un lapin qui, par la suite,

était sacrifié afin d'éviter l'accoutumance à la morphine, bien qu'elle soit très discutée (2 et 3) et semble peu probable chez cet animal. Ainsi, ce mode d'expérimentation ne nous a pas demandé moins *d'une centaine de lapins.*

Le poison utilisé a été le chlorhydrate de morphine.

Une fois le sexe et le poids déterminés, l'animal était placé dans l'appareil à contention et recevait la solution morphinique et l'eau minérale en injections sous-cutanées dans la région lombaire.

De nombreux travaux, parmi lesquels ceux de Simenauer et Pülfer (4), de Hönighaus (5), de Stewart et Rogoff (6) pour de faibles quantités de morphine; ceux de MM. M. Creyx et P. Cazaux (7) pour des doses élevées (atteignant souvent et dépassant un gramme par animal) montrèrent que l'introduction de morphine dans l'organisme détermine une hyperglycémie. Cette action hyperglycémiante a lieu « *à travers les nerfs grands splanchniques, mais aussi à travers les petits splanchniques et le sympathique abdominal* » (8).

La valeur moyenne de la glycémie normale est aux environs de 1 g. p. 1.000, ainsi que l'ont déterminée Botschkareff et Grigorieff (9), et également Stewart et Rogoff (10). Tous les lapins ont présenté une glycémie normale, à l'exception de deux, les numéros 35 et 36, dont le taux de glucose sanguin s'élevait aux environs de 2 g. p. 1.000; ces animaux n'ont

(2) Lévy (Mlle J.), *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, t. XVI, 1934, p. 654.

(3) Launoy (L.), *Notions de pharmacodynamie*, p. 233, Baillière et fils, édit., Paris, 1935.

(4) Simenauer (E.) et Pülfer (H.), *Deuts. Med. Wochenschr.*, 1929, 59e année, p. 147-148.

(5) Hönighaus (L.), *Arch. f. Exp. Path. und Pharm.*, t. CLXVIII, 1932, p. 561-568.

(6) Stewart (G. M.) et Rogoff (J. M.), *The Amer. Journ. of Physiol.*, 1922, t. LXII, p. 93-112.

(7) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 79e année, 1941, p. 111.

(8) Marenzi (A.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 1926, p. 1171.

(9) Botschkareff et Grigorieff, *Bioschem. Zeitschr.*, t. CCXV, 1929, p. 493.

(10) Stewart et Rogoff, *The Amer. Journ. of Physiol.*, 1922, t. LXII, p. 93-112.

pas été utilisés, ou, du moins, nous n'avons pas retenu les résultats fournis par eux.

Ayant employé quelques lapins albinos, nous avons remarqué que leur glycémie était inférieure à celle de la race grise. C'est ainsi que les numéros 21, 27, 88 et 89 ont présenté une glycémie moyenne de 0 g. 80 p. 1.000.

« *L'intoxication aiguë morphinique s'accompagnant d'hyperglycémie, nous avons été conduits à étudier les variations du taux de sucre sanguin au cours de notre expérimentation.* » (11).

C'est pourquoi nous déterminons la glycémie une première fois, avant toute injection, afin de juger du bon état du lapin, et de constater que sa valeur est voisine de la normale. Nous répétons ces déterminations au moment de l'injection de morphine et d'eau minérale, et par la suite toutes les 15 minutes jusqu'à la 135e.

Les prélèvements nécessaires pour le dosage du sucre sanguin étaient faits, après piqûre dans la veine marginale de l'oreille, à l'aide d'une pipette de Marcano de 1/10e de cm^3; nous avions soin auparavant de passer sur la veine marginale un tampon de coton imbibé de xylol, afin de provoquer une vaso-dilatation et de rendre ainsi la veine plus apparente.

Le dosage du glucose se pratiquait suivant la méthode de Hagedorn et Jensen, décrite en détail par Trinquier (12) dans sa thèse de médecine. Le principe de la méthode (13) consiste dans l'oxydation du glucose au moyen d'un excès de solution de ferricyanure de potassium, rendue alcaline par du carbonate de sodium. On titre ensuite cet excès en ajoutant de l'iodure de potassium en milieu acétique et en dosant

(11) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 79e année, 1941, p. 111.

(12) Trinquier, Thèse médecine Bordeaux, 1932-1933, no 105, p. 23-26.

(13) Thomas (P.), *Manuel de biochimie*, p. 664, Masson et Cie, édit., Paris, 1936.

l'iode mis en liberté au moyen d'une solution N/200 de thiosulfate de sodium. Les réactions sont les suivantes :

$$\underset{\text{Ac. ferricyanhydrique}}{I — 2\ Fe\ (CN)_6\ H_3} + 2\ IH = \underset{\text{Ac. ferrocyanhydrique}}{2\ Fe\ (CN)_6\ H_4} + I_2$$

$$\underset{\text{Thiosulfate de sodium}}{II — 2\ S_2\ O_3\ Na_2} + I_2 = \underset{\text{Tétrathionate de sodium}}{S_4\ O_6\ Na_2} + 2\ INa$$

Cette méthode est très exacte et, de plus, très commode, car elle ne nécessite que 1/10e de cm³ de sang, ce qui a son importance, vus les nombreux prélèvements que l'on faisait en double afin d'avoir une exactitude plus grande dans le dosage du glucose sanguin. C'est ainsi que sur chaque lapin on pratiquait *20 prélèvements* à l'aide de la pipette de Marcano.

Si, dans certaines cases de nos tableaux, les valeurs de la glycémie manquent, c'est que l'animal est mort avant la fin de l'expérimentation ou que l'augmentation de la viscosité sanguine et le ralentissement de la circulation périphérique, faits déjà signalés par Picard et Rabatel (14), et par Guinard (15) s'opposaient au prélèvement.

Avant d'exposer nos résultats, il est bon de rappeler que la dose de chlorhydrate de morphine, toujours mortelle pour tous les animaux d'un même groupe, s'élève chez le lapin à 0 g. 335 par kilogramme (16).

EXPERIENCES PERSONNELLES

Nous avons institué trois séries d'expériences :

— une première, où l'injection d'eau minérale précède de 15 minutes celle du chlorhydrate de morphine;

---

(14) Picard et Rabatel, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XXX, 1878, p. 445.
(15) Guinard, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XLVIII, 1895, p. 351.
(16) Creyx (M.) et Lassalle-Saint-Jean (Y.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXVII, 1934, p. 372.

— une deuxième, où les deux injections sont simultanées;
— une troisième, où l'injection d'eau minérale suit de 15 minutes celle du chlorhydrate de morphine.

Première série.

Dans la première série, nous faisions à la minute zéro un premier prélèvement qui donnait la valeur de la glycémie initiale, avant les perturbations provoquées par les injections suivantes.

Puis l'animal recevait à la 15e minute, en injection sous-cutanée dans la région lombaire, 10 cm³ d'eau minérale, dont l'âge ne dépassait jamais 24 heures.

A la 30e minute, nouvelle injection, d'eau distillée, cette fois-ci, tenant en dissolution le chlorhydrate de morphine. Chacune de ces deux injections était aussitôt suivie d'un prélèvement dans la veine marginale.

Nous pratiquions à la 45e minute un nouveau prélèvement et ainsi de suite tous les quarts d'heure jusqu'à la 135e minute.

Nous avons choisi comme test de dose mortelle la mort de quatre animaux, test déjà adopté par MM. M. Creyx et V. Lassalle-Saint-Jean (17). Il nous a semblé qu'ainsi les chances d'erreurs étaient réduites au minimum, erreurs pouvant provenir d'une résistance particulière ou d'une sensibilité exagérée d'un animal vis-à-vis du poison. Les animaux femelles sont, semble-t-il, aussi résistants que les mâles; le sexe ne jouerait aucun rôle. Il en est de même pour le poids; les facultés de résistance de deux animaux de poids différent paraissent sensiblement équivalentes lorsqu'ils reçoivent le toxique en quantité proportionnelle à leur poids.

La dose mortelle de chlorhydrate de morphine s'élevant à 0 g. 335 par kilogramme, nous avons commencé nos expériences à cette dose. Voici ce que nous avons observé.

(17) Creyx (M.) et Lassalle-Saint-Jean (V.), *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXVII, 1934, p. 372.

Si, à 0 g. 335, 4 lapins étaient morts, l'eau de Dax aurait été dépourvue de tout pouvoir anagotoxique. Il nous aurait fallu diminuer la dose et passer à 0 g. 33 : l'eau aurait été agotoxique.

Si, au contraire, un seul des quatre lapins résistait à 0 g. 335, c'est que l'eau de Dax diminuait la toxicité de la morphine, et qu'elle était anagotoxique. Nous étions obligé alors d'augmenter la quantité de morphine injectée jusqu'à ce que nous trouvions la dose qui tue quatre animaux.

Cette seconde hypothèse s'est trouvée vérifiée.

En effet, le lapin n° 9, ayant reçu 0 g. 335 de morphine par kilogramme, a résisté. Nous avons donc injecté 0 g. 34 au n° 10 qui, lui aussi, a survécu.

Augmentant d'un demi-centigramme la dose de morphine, quatre lapins sont morts à 0 g. 345 : les numéros 11, 12, 13, 14; mais nous n'avons pas retenu le résultat fourni par le numéro 14, cet animal ayant reçu de l'eau âgée de plus de 40 heures. Par ailleurs, le numéro 15 a résisté à cette même dose : nous ne pouvions pas considérer 0 g. 345 comme dose mortelle.

A ce moment, remarquant la grande résistance des lapins vis-à-vis du toxique, nous avons augmenté par centigramme. Nous avons progressé, ainsi que le montre le tableau I, jusqu'à 0 g. 41, dose à laquelle nous nous sommes arrêté, 4 lapins ayant succombé.

Pour plus de précisions, cherchant la dose mortelle au demi-centigramme près, nous avons injecté 0 g. 405 de morphine. L'animal n° 34 a survécu. Nous pouvons affirmer que 0 g. 41 est bien la dose mortelle quand on injecte l'eau minérale 15 minutes avant le poison. Ces résultats sont condensés dans le tableau I.

TABLEAU N° I.

Dose de chlorh. de morphine injectée par Kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Age de l'eau.	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000. Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
gr.				h. m.											
0,333	9	♀	2.060	22 45	1,26	1,31	1,43	1,69	2,20	2,55	2,71	2,79	2,71	2,63	
0,31	10	♀	2 150	29 56	1,14	1,27	1,25	—	1,73	2,03	—	2,14	2,48	2,06	
0,345	11	♀	2 210	22 45	1,08	1,10	1,18	1,24	1,46	1,41	1,53	1,75	2,20	2,70	Mort au bout de 3 h.
0,345	12	♀	1.945	21 36	1,03	1,04	1,15	1,25	1,38	1,55	1,77	1,93	2,17	2,31	Mort au bout de 2 h. 45'
0,345	13	♀	2.390	27 45	1,06	1,14	1,27	1,55	1,75	1,96	2,17	2 92	-	—	Mort au bout de 1 h. 30'
0,345	14	♀	2.455	44 30	1,09	1,12	1,23	1,53	2,10	2,67	2,77	2,82	2,86	3,13	Mort au bout de 1 h. 55'
0,345	15	♀	1.770	23 40	1,06	1,17	1,305	1,38	1,775	1,78	2,21	2,71	2,85	2,59	
0,33	16	♀	1.865	16 45	1,27	1,245	1,285	1,65	2,57	2 99	3 17	3,42	—	—	Mort au bout de 1 h. 25'
0,38	17	♀	2.030	22 »	1,14	1,07	1,65	1,34	1,49	1,72	2,11	2 48	2,56	2,89	Mort au bout de 2 h.45'
0,35	18	♀	2.170	18 45	1,14	1,06	1,95	1,29	1,32	1,45	1,47	1,60	1,49	—	
0,335	19	♀	2 360	23 30	1,29	1,37	1,42	1,18	1,57	1,61	1,78	1,89	2,06	2,12	
0,36	26	♀	1.855	16 50	1,19	1,385	1,44	1,53	2 03	2,13	2,28	—	2,80	2,93	Mort au bout de 4 h.
0,36	21	♀	1.776	16 »	0,86	0,84	0,85	0,96	1,00	1,26	1,39	1,60	1,80	2,12	Mort au bout de 6 h.
0,36	22	♀	1.600	27 30	1,07	1,44	1,23	1,45	1,71	2,15	2,47	2,49	—	—	
0,37	23	♀	1.620	21 30	1,33	1,25	1,27	1,51	1,89	2,32	—	2,62	—	2 56	
0,38	24	♀	2.176	21 30	1,24	1,24	1,32	1,60	2,13	2,17	2,20	2,25	2,22	2,16	
0,39	25	♀	1.775	16 35	1,11	1,17	1,17	—	1,17	1,17	1,29	1,51	1,57	1,65	
0,40	26	♀	2.030	21 55	1,08	1,25	1,30	1,60	—	2,32	2,60	2,84	—	—	Mort au bout de 2 h.20'
0,40	27	♀	2.030	16 35	0,72	1,27	1,45	1,55	2,015	2,15	2,24	2,345	2,52	—	Mort au bout de 1 h. 30'
0,40	28	♀	2.015	5 50	0,92	0,94	1,05	1,08	1,665	1,765	1,935	2,42	2,155	1,80	
0,41	29	♀	2.145	20 45	1,16	1,25	1,22	1,37	1,66	1,77	2 01	2,19	—	—	Mort au bout de 1 h. 40
0,41	30	♀	1 900	22 »	1,02	1,21	1,28	1,56	1,88	2,26	2,44	2,94	—	—	Mort au bout de 2 h. 35'
0,41	31	♀	1.335	16 »	1,23	1,58	1,21	1,25	1 38	1,81	1,94	2,01	2,37	2,47	Mort au bout de 3 h. 55'
0,44	32	♀	1.850	21 »	1,42	1,25	1,25	1,70	—	2,03	2,47	—	—	—	Mort au bout de 1 h. 10'
0,405	33	♀	1.466	15 45	1,13	1,05	1,42	1,17	1,585		1,695	1,98	1,61	1,51	Mort au bout de 2 h. 45'
0,405	34	♀	1.670	16 25	1,065	1,45	1,155	1,34	1,585	1,845	2,345	2,47	2,46	2,46	

Deuxième série.

Dans cette série, l'injection d'eau de Dax et celle de chlorhydrate de morphine ont été faites simultanément, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Cette précaution, qui était indispensable quand MM. M. Creyx et P. Cazaux employaient les eaux alcalines de Vichy, afin d'éviter le déplacement de la morphine du chlorhydrate, semble ici superflue. En effet, ayant mélangé des solutions de chlorhydrate de morphine et d'eau minérale, nous n'avons observé aucun déplacement de la base. Si nous avons pris cette précaution, c'est uniquement dans le but que les résorptions des deux liquides se fassent sans aucune gêne.

Nous avons suivi dans cette deuxième série le même mode opératoire; mais, les deux injections étant simultanées, nous opérions un prélèvement de moins et nous arrêtions à la 120e minute.

A 0 g. 335, sur 3 lapins intoxiqués, 2 sont morts. Nous n'avons pas tenu compte de ces résultats, car les glycémies voisines de 2 g. p. 1.000 n'étaient pas normales. Le troisième ayant survécu, nous avons continué à injecter le chlorhydrate de morphine à doses croissantes.

A 0 g. 40, 4 animaux ont succombé. Cette dose nous est donc apparue comme mortelle lorsqu'on injecte en même temps morphine et eau minérale (tableau II).

TABLEAU N° II.

Dose de chlorhe de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Age de l'eau	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000.								Observations
					Avant les injections	Au moment des injections	Après les injections						
							15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
gr.				h. m.									
0,335	35	♀	2.070	21 »	1,96	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 15'
0,335	36	♀	2.020	21 40	2,09	—	—	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 2 h. 55'
0,335	37	♀	2.170	23 »	1,49	1,365	1,84	2,32	2,27	2,94	3,635	**3,09**	2,97	
0,36	38	♀	2.130	16 15	1,10	1,15	1,12	1,10	1,81	2,02	2,33	3,06	3,15	Mort au bout de 6 h. 35'
0,38	39	♀	1.600	22 »	1,15	1,29	1,32	1,58	1,85	2,45	2,40	2,65	2,57	
0,39	40	♀	1 800	16 20	1,18	1,295	1,33	1,36	1,37	1,70	1,84	2,01	2,23	Mort au bout de 3 h. 25'
0,39	41	♀	2.060	21 50	1,105	1,13	1,35	1,96	2,04	2,05	1,94	2,23	1,905	
0,40	42	♀	2.200	20 45	1,24	1,38	1,39	1,39	1,415	1,825	1,38	1,66	1,90	Mort au bout de 2 h. 5'
0,40	43	♀	2.140	21 45	1,635	1,225	1,465	1,525	1,73	2,06	2,23	2,39	2,65	Mort au bout de 2 h. 25'
0,40	44	♀	2.120	20 30	1,10	1,44	1,89	1,95	2,04	2,42	2,47	2,09	2,19	Mort au bout de 2 h. 35'
0,40	45	♀	1.530	16 20	1,00	1,10	1,22	1,39	1,80	1,75	2,15	2,33	2,01	Mort au bout de 3 h. 40'
0,395	46	♀	1.990	3 45	1,085	1,17	1,295	1,64	1,82	2,25	2,27	2,57	2,47	

Troisième série.

Ici, l'injection d'eau minérale suit de 15 minutes celle du chlorhydrate de morphine.

Poursuivant nos recherches comme dans les séries précédentes, nous avons observé qu'à 0 g. 335, 4 animaux succombaient. L'eau est donc ici sans effet anagotoxique; mais ne serait-elle pas agotoxique ?

Nous avons alors injecté à un lapin 0 g. 33 de chlorhydrate de morphine par kilogramme; l'animal a résisté à cette dose.

Ceci nous permettait de dire que la dose mortelle est de 0 g. 335, et que l'eau ne possède aucun pouvoir anagotoxique dans ces conditions expérimentales (tableau III).

TABLEAU N° III.

Dose de chlorhydrate de morphine injectée par K. d'animal.	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Age de l'eau.	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000.										Observations
					Avant les injections	Au moment de l'inject. toxique	Au moment de l'inj. d'eau min.	Après les injections							
								15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h.45	
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
gr.				h. m.											
0,335	47	♀	1.950	15 45	1,16	1,37	1,46	1,42	1,70	1,83	1,95	2,19	2,52	2,72	Mort au bout de 3 h. 56'
0,335	48	♀♂	1.990	4 30	1,01	1,06	1,28	1,47	1,67	1,76	1,98	2,21	2,35	2,53	Mort au bout de 4 h. 30'
0,335	49	♂	2.090	20 30	1,09	1,15	1,49	1,63	1,57	1,89	2,09	2,27	2,46	—	Mort au bout de 2 h. 20'
0,335	50	♀♂	1.950	21 45	1,09	1,44	1,59	1,74	2,05	2,14	2,37	2,36	2,63	2,60	Mort au bout de 2 h. 45'
0,33	51	♀♂	2.000	16 30	1,08	1,145	1,32	1,36	1,575	1,81	1,81	1,90	1,845	1,75	

Les déductions immédiates que l'on peut tirer de la lecture des tableaux I, II et III sont les suivantes :

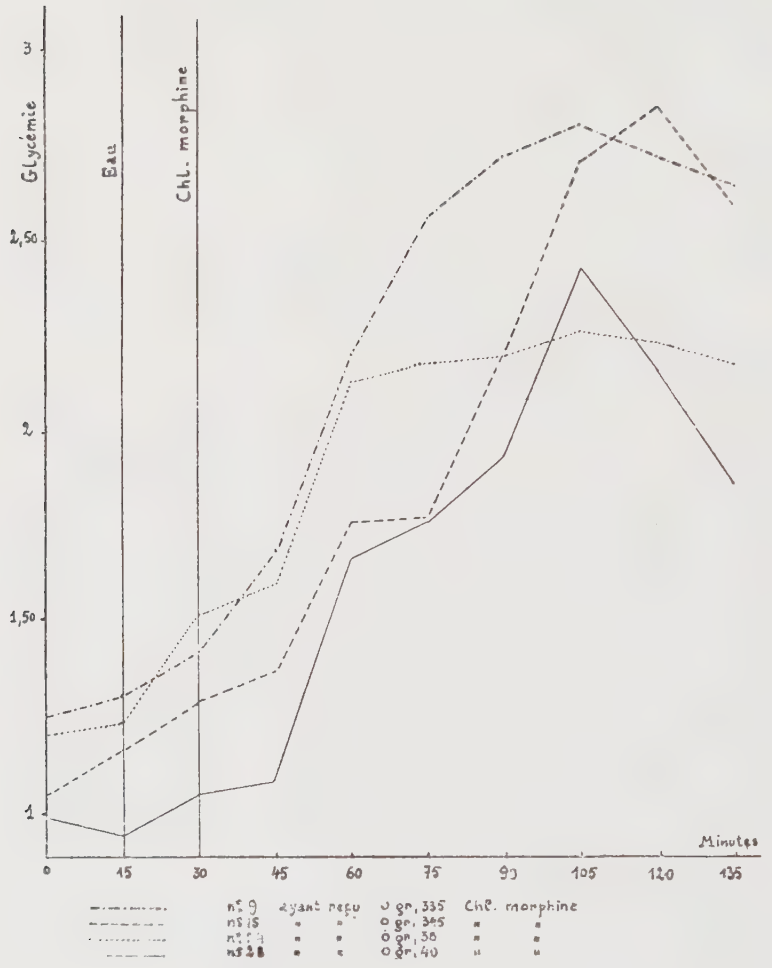
1° L'élévation du glucose sanguin n'est pas toujours en rapport avec la quantité de chlorhydrate de morphine injectée;

2° Quand l'animal mis en expérience doit résister au toxique, le taux de la glycémie atteint un maximum soit à la 105e minute, soit à la 120e; mais, de toute façon, on assiste généralement, en fin d'expérience, à une chute de la glycémie, comme le montre le graphique I;

3° Quand, au contraire, l'animal doit succomber, le taux de la glycémie augmente continuellement sans qu'on observe une chute, comme précédemment.

Ces deux dernières observations concordent bien avec celles de MM. M. Creyx et P. Cazaux (18), comme le montrent

(18) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 79e année, 1941, p. 111.

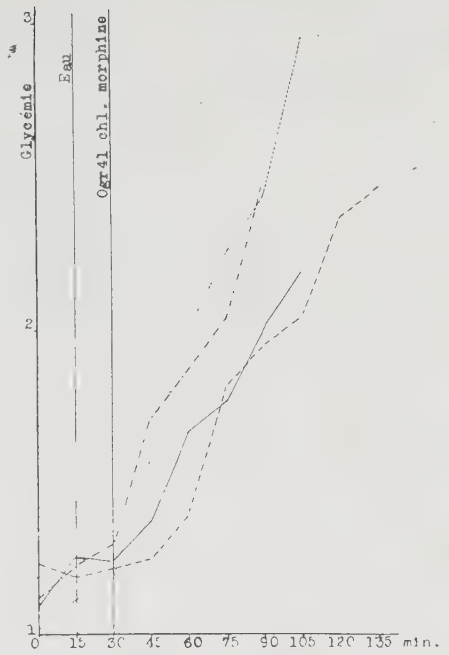


Graphique I.

les graphiques II, III et IV obtenus dans les trois séries précédentes avec les doses mortelles;

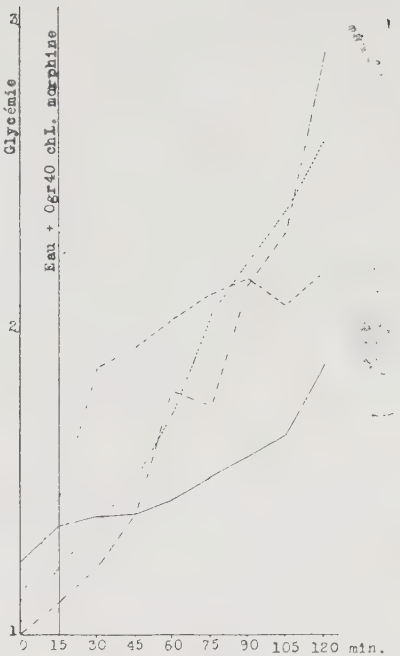
4° Enfin, on observe inconstamment, au moment de l'injection de l'eau de Dax, un abaissement ou une augmentation de la glycémie sans que ceux-ci soient bien importants.

Quoi qu'il en soit, nous avons spécialement recherché si l'eau de Dax avait une action hypo ou hyperglycémiante.



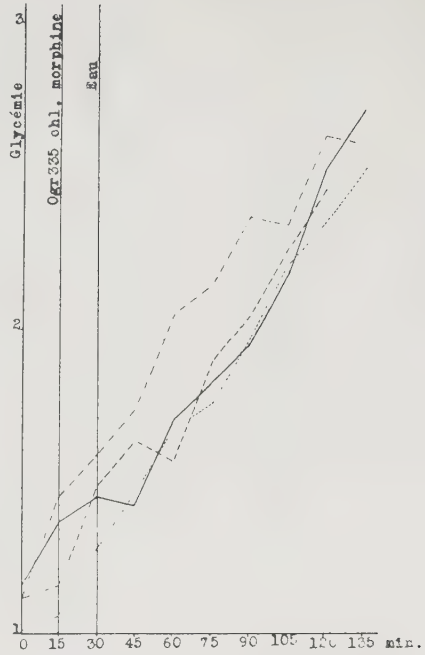
N° 29. ——————————
N° 30. - - - - - - - - - - - - - -
N° 31. — — — —
N° 32. - — - — - — -

GRAPHIQUE II.



N° 42. —
N° 43. - - - - - - - - - - -
N° 44. — — — — —
N° 45. — - — - — -

GRAPHIQUE III.



N° 47. - ——
N° 48. - - - - - - - - - - - - - -
N° 49. — — — — —
N° 50. - — - — - — -

GRAPHIQUE IV.

Quatre animaux ont été mis en expérience. Voici les résultats (tableau IV).

TABLEAU N° IV.

N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	Age de l'eau.	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000								
				Avant l'injection	Au moment de l'inj. d'eau min	Après l'injection						
						15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45
				0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
			h. m.									
54	♂	1.900	21 45	1,09	1,095	1,08	1,12	1,14	1,08	—	1,11	-
55	♂♀♂	2.435	21 45	1,10	1,08	1,12	1,08	1,08	1,10	1,07	1,065	1,075
62	♂♀	1.985	34 30	1,15	1,17	1,19	1,17	1,19	1,16	1,21	1,17	1,19
63	♂	2.155	22 45	1,03	1,01	1,05	1,06	1,03	1,06	1,08	1,05	1,03

Nous pouvons conclure que l'eau de Dax n'a aucune influence sur la glycémie, puisque durant ces expériences elle reste toujours constante.

De ces résultats, il ressort que la dose mortelle de chlorhydrate de morphine chez le lapin devient, en présence d'eau de Dax, transportée en ampoules scellées et âgée de moins de 24 heures :

0 g. 41 lorsque l'injection d'eau précède celle du chlorhydrate de morphine;

0 g. 40 lorsque les deux injections sont faites en même temps;

0 g. 335 lorsque l'injection d'eau suit celle du chlorhydrate de morphine.

CHAPITRE II

VIEILLISSEMENT DE L'EAU DE DAX ET POUVOIR ANAGOTOXIQUE

Après ces résultats, nous nous sommes demandé si, en vieillissant, l'eau de Dax possédait le même pouvoir anagotoxique vis-à-vis de la morphine, et, dans le cas d'une diminution, comment celle-ci s'effectuait et suivant quelle loi.

Cette nouvelle étude nous a été suggérée par deux observations : nous avons déjà noté dans la première série d'expériences du chapitre I[er] (injection d'eau précédant celle du toxique) que l'animal n° 14, qui avait reçu de l'eau âgée de 41 h. 30, était mort. Ce cas aurait pu passer inaperçu et ne pas sembler imputable à l'âge de l'eau, si nous n'avions observé un autre cas, celui de l'animal n° 8, qui, avec une eau âgée de 72 h. 30, succomba à la dose de 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine.

Nous avons été ainsi conduit à penser que, suivant son âge, l'eau de Dax pouvait manifester une action très différente, tout au moins en intensité, qu'elle pouvait être plus ou moins anagotoxique.

Notre plan de travail, ainsi que le mode opératoire employé, ont été les mêmes que dans la première série du chapitre précédent : seul l'âge de l'eau variait.

Nous avons utilisé des eaux d'environ 24 heures, puis 32, 40, 48 et 72 heures. Ces heures ont été choisies pour la commodité de nos expériences en tenant compte des délais d'expédition et de transport, chaque expérimentation sur un animal exigeant trois à quatre heures.

Notre but a été de rechercher les doses mortelles correspondant à ces eaux de différents âges lorsque l'injection d'eau précède celle de toxique.

Eaux de 24 *heures.* — Nous avons pu déterminer que 4 animaux succombaient à la dose de 0 g. 39 de morphine.

Un animal ayant résisté à 0 g. 38, 0 g. 39, est donc bien la dose mortelle correspondant à des eaux d'environ 24 heures (tableau V).

TABLEAU N° V.

Age de l'eau	N° de l'Animal	Dose de chlorhydrate de morphine injectée par kg. d'animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000 — Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
h. m.		gr.													
23 45	64	0,39	♀♀♀♀♀	2.120	1,15	1,13	1,26	1,72	2,17	2,59	3,24	3,53	3,42	3,71	Mort au bout de 2 h. 35
23 »	65	0,39	♀♀♀♀♀	2.620	0,94	0,98	1,12	1,26	1,37	1,39	1,55	1,95	2,09	2,41	Mort au bout de 3 h. 55
23 45	66	0,39	♀♀♀♀♀	2.175	1,21	1,25	1,31	1,75	1,84	1,90	1,79	1,79	1,70	1,73	Mort au bout de 2 h. 45
23 »	68	0,39	♀♀♀♀♀	2.160	1,07	1,05	1,23	1,37	—	—	—	—	—	—	Mort au bout de 3 h. 15
23 45	70	0,37	♀♀♀♀♀	2.560	1,13	1,19	1,35	1,58	1,85	2,26	2,57	2,61	2,51	2,40	
24 10	72	0,38	♀♀♀♀♀	2.030	1,10	1,12	1,26	1,45	1,56	1,72	1,94	2,15	2,43	2,55	Mort au bout de 2 h. 50
25 10	73	0,38	♀♀♀♀♀	2.850	1,02	1,02	1,11	1,23	1,19	1,30	1,50	1,68	1,68	1,64	

Eaux de 32 *heures.* — A la dose de 0 g. 36, le numéro 77 est mort, mais le numéro 79 a résisté. Nous sommes alors passé à 0 g. 37, dose à laquelle 4 lapins sont morts; nous avons donc considéré cette dose comme mortelle, d'autant plus qu'à 0 g. 365 le numéro 93 avait résisté (tableau VI).

TABLEAU N° VI.

Age de l'eau.	Dose de chlorhydrate de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000. — Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
h. m.	gr.														
32 »	0,36	77	♀♀	1.800	1,05	1,02	1,05	1,13	1,53	1,62	2,03	2,28	—	—	Mort au bout de 1 h. 55'
31 45	0,36	79	♀♀♀♀♀	1.890	1,19	1,21	1,25	1,53	1,66	1,78	2,06	2,18	2,16	2,16	
32 »	0,37	87	♀♀♀♀♀	1.930	1,02	1,04	1,14	1,31	1,52	1,56	1,80	2,01	—	—	Mort au bout de 2 h. 40'
32 »	0,37	88	♀♀♀♀♀	1.650	0,91	1,00	1,12	1,35	1,32	1,43	1,68	1,89	2,02	2,28	Mort au bout de 2 h. 15'
32 »	0,27	91	♀♀♀♀♀	1.950	0,90	0,98	—	1,27	1,63	1,99	2,11	2,07	2,35	—	Mort au bout de 2 h. 10'
32 »	0,37	92	♀♀♀♀♀	1.850	1,22	1,26	1,15	1,58	1,67	1,87	1,83	2,04	2,28	2,49	Mort au bout de 2 h. 15'
32 »	0,365	94	♀♀♀♀♀	1.740	1,03	1,09	1,21	1,43	1,61	1,84	2,02	2,31	2,48	—	Mort au bout de 2 h. 20'
32 »	0,365	93	♀♀♀♀♀	1.945	0,97	0,95	1,12	1,25	1,39	1,52	1,70	2,02	2,04	2,01	

Eaux de 40 heures. — A 0 g. 335, 1 animal a résisté.

A 0 g. 34, 3 lapins ont succombé, mais le quatrième, le numéro 78, est resté en survie.

A 0 g. 345, les 4 animaux, mis en expérience, ont succombé; cette dernière dose est donc bien mortelle (tableau VII).

TABLEAU N° VII

Age de l'eau	Dose de chlorhydrate de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000. Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
h. m.	gr.														
41 30	0,345	14	♀	2.155	1,09	1,12	1,23	1,35	2,19	2,67	2,77	2,82	2,86	3,13	Mort au bout de 1 h. 55'
39 30	0,345	56	♂	1.750	1,08	1,12	1,203	1,36	1,44	1,72	–			–	Mort au bout de 1 h. 55'
39 30	0,345	57	♂	1.750	1,15	1,22	1,41	1,37	1,71	1,76	1,87	1,80	1,94	—	Mort au bout de 2 h. 35'
41 »	0,345	58	♀	2.450	1,25	1,22	1,31	1,44	1,60	1,63	1,78	-	2,21	2,33	Mort au bout de 1 h. 50'
40 »	0,335	69	♀	2.325	1,25	1,27	1,36	1,72	1,94	1,79	1,75	1,65	1,75	1,70	
39 15	0,34	66	♂	1.750	1,05	1,12	1,31	1,42	1,54	1,64	1,75	1,89	1,81	2,11	Mort au bout de 3 h. 30'
39 15	0,34	62	♂	2.450	1,10	1,13	1,24	1,45	1,69	1,90	1,95	2,07	2,24	2,34	Mort au bout de 2 h. 40'
40 15	0,34	76	♀	2.035	1,02	1,04	1,12	1,25	1,42	1,70	1,94	2,16	2,15	2,24	Mort au bout de 2 h. 35'
40 »	0,34	78	♀	2.450	1,15	1,19	1,24	1,24	1,68	2,25	2,15	1,93	2,25	2,45	

Eaux de 48 heures. — A 0 g. 335, 3 animaux ont succombé tandis qu'un seul reste en survie.

A 0 g. 34, 3 lapins succombent également, un seul restant en survie.

A 0 g. 345, 4 animaux ont succombé, ce qui nous permet d'affirmer la proposition suivante : avec des eaux âgées de 48 heures, la dose mortelle pour le lapin s'élève à 0 g. 345 de chlorhydrate de morphine par kilogramme (tableau VIII).

TABLEAU N° VIII.

Age de l'eau	Dose de chlorhyd. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000. Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
h. m.	gr.														
36 30	0,335	59	♀	2.140	1,11	1,15	1,38	1,65	1,73	1,86	1,75	1,74	1,83	1,94	Mort au bout de 3 h. 35
48 »	0,335	71	♀	2.480	1,05	1,06	1,31	1,49	1,94	2,21	2,04	—	2,13	2,15	Mort au bout de 3 h. 30
48 45	0,325	74	♀	2.490	0,99	1,02	1,19	1,35	1,43	1,66	1,77	1,86	1,93	2,01	Mort au bout de 2 h. 10
48 »	0,333	75	♀	2.120	1,22	1,31	1,36	1,35	1,31	1,65	1,74	1,41	1,42	—	
48 »	0,348	80	♀♀	2.410	1,04	1,05	1,12	1,30	1,35	1,84	2,04	2,23	—	—	Mort au bout de 1 h. 20
47 45	0,345	81	♀♀	1.670	1,03	1,05	1,15	1,28	1,36	1,54	1,74	1,99	2,28	2,42	Mort au bout de 3 h. 15
48 »	0,345	82	♀♀	1.960	1,13	1,15	1,15	1,18	1,21	1,32	1,46	1,49	1,53	1,60	Mort au bout de 2 h. 35
48 »	0,345	84	♀♀	1.830	1,22	1,24	1,40	1,53	1,73	1,85	2,06	2,28	2,40	—	Mort au bout de 3 h. 10
48 36	0,34	85	♀♀	1.710	1,01	1,03	1,19	1,38	1,62	1,85	2,03	2,21	2,15	2,26	Mort au bout de 2 h. 10
49 15	0,34	89	♀♀	1.790	0,80	0,84	1,00	1,19	1,30	1,31	1,51	1,72	2,01	—	Mort au bout de 1 h. 55
49 15	0,34	90	♀♀	1.800	1,23	1,26	1,39	1,51	1,60	1,76	2,07	2,25	2,29	2,29	Mort au bout de 3 h. 40
48 »	0,34	93	♀♀	1.870	1,14	1,15	1,31	1,17	1,78	2,05	2,28	2,55	2,47	2,38	

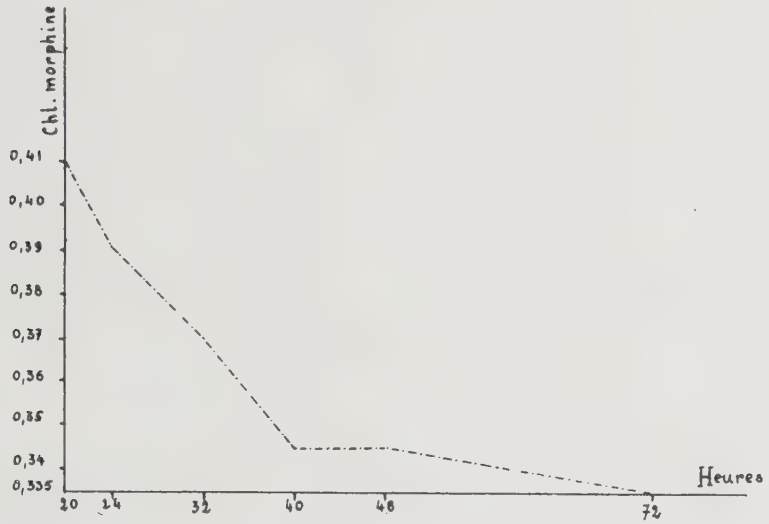
Eaux de 72 *heures.* — Nous avons injecté à 4 lapins, ayant reçu préalablement 10 cm³ d'eau minérale âgée d'environ 72 heures, 0 g. 335 de chlorhydrate de morphine par kilogramme de poids; les 4 animaux sont morts.

A cet âge, l'eau ne présente aucun effet protecteur vis-à-vis de la morphine; tout pouvoir anagotoxique semble avoir disparu (tableau IX).

TABLEAU N° IX.

Age de l'eau	Dose de chlorhyd. de morphine injectée par kg. d'animal	N° de l'Animal	Sexe de l'animal	Poids de l'animal en grammes	GLYCÉMIES en grammes pour 1.000 Avant les injections	Au moment de l'inj. d'eau min.	Au moment de l'inject. toxique	Après les injections 15'	30'	45'	1h.	1h.15	1h.30	1h 45	Observations
					0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	
h. m.	gr.														
72 30	0,335	8	♀	1.710	1,24	1,23	1,45	1,86	1,86	1,91	2,04	2,28	2,70	2,95	Mort au bout de 2 h. 2
76 »	0,335	52	♀	1.920	1,103	1,12	1,35	1,625	2,11	2,24	2,28	2,38	2,37	—	Mort au bout de 2 h. 5
71 »	0,335	83	♀	1.810	0,98	1,00	1,13	1,26	1,26	1,45	1,65	1,78	2 11	2,25	Mort au bout de 3 h. 5
72 »	0,335	86	♀	1.930	0,97	1,00	1,10	1,32	1,50	1,64	1,78	1,99	2,23	2,42	Mort au bout de 3 h.

Nous pouvons condenser ces résultats en un graphique où les différents âges de l'eau seront portés en abscisses, et les quantités de chlorhydrate de morphine injectées en ordonnées. Nous y inclurons ceux obtenus avec les eaux de 20 heures dans la première série d'expériences du chapitre précédent (graphique V).



Graphique V.

Nous voyons ainsi qu'une eau d'environ 20 heures permet d'élever la dose mortelle de 0 g. 335 à 0 g. 41 de chlorhydrate de morphine par kilogramme. Cette dose mortelle s'abaisse pour une eau de 24 heures à 0 g. 39, puis à 0 g. 37 pour celle de 32 heures. Pour une eau de 40 heures, la dose mortelle devient égale à 0 g. 345 et s'y maintient pour celle de 48 heures. Enfin, tout pouvoir anagotoxique semble disparaître lorsque l'âge de l'eau atteint 72 heures.

Ce pouvoir semble donc diminuer rapidement de 20 à 40 heures, plus lentement ensuite, et disparaître complètement à 72 heures.

Il aurait été intéressant de pouvoir utiliser des eaux d'un

âge inférieur à 15 ou 20 heures; seuls, les délais d'acheminement de cette eau nous en ont empêché; l'eau partie le soir de Dax nous parvenait le lendemain matin au laboratoire. La seule solution eût été d'expérimenter sur place au griffon même; ce *modus operandi* nous est impossible actuellement.

CHAPITRE III

DISCUSSION ET ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS

Les faits étant établis et les résultats acquis, nous allons essayer d'analyser les causes qui sont à la base du pouvoir anagotoxique, de mettre en évidence leur mode d'action; en un mot, nous allons tenter de donner une explication rationnelle de ces phénomènes.

Billard accordait à certains ions l'origine du pouvoir anagotoxique; il se contente de signaler le fait; à ses yeux, l'important est pure question de mécanisme.

Perrin et Cuénot ont longuement insisté sur le rôle de divers électrolytes des eaux minérales pour conclure que les sels dissous pouvaient à eux seuls expliquer le pouvoir anagotoxique, rejetant en conséquence l'action éventuelle de l'état colloïdal et de la radio-activité. Leur conception se rapproche de celle de certains chimistes : les eaux minérales seraient en bref des solutions d'électrolytes contenus dans le sous-sol et posséderaient l'action de ces derniers. Pour eux, la composition chimique d'une eau minérale déterminerait donc ses propriétés.

Nous ne partageons pas cette opinion. « *Il n'existe pas un parallélisme absolu entre la minéralisation apparente des eaux et leur action sur l'organisme. L'activité de certaines eaux, et en particulier des eaux dites oligométalliques ne semble pas toujours due aux éléments minéraux les plus abondants. C'est une notion devenue actuellement classique dans la conception de l'humorisme moderne que les quantités de substances qui entrent en jeu dans les réactions*

physiologiques sont souvent en si faibles proportions que, bien des fois, elles apparaissent comme impondérables. » (1).

Conformément à l'hypothèse de Billard, nous pensons qu'il s'établirait une « *course au névraxe* », que la matière nerveuse une fois imprégnée par une substance s'oppose à l'absorption ultérieure par une autre substance. C'est ce qui se produirait quand l'injection hydrominérale précède celle du chlorhydrate de morphine. Le même mécanisme se justifierait aussi, mais à un degré moindre, lorsque les deux injections sont simultanées. Enfin, quand l'eau de Dax est injectée après le chlorhydrate de morphine, elle serait incapable de s'opposer à l'action toxique de celui-ci.

L'hypothèse de Perrin et Cuénot, selon laquelle l'eau minérale présentant une affinité plus grande pour les mêmes constituants cellulaires que la morphine déplacerait cette dernière, paraît bien improbable, surtout dans le dernier cas. Il est plus rationnel de penser que le premier arrivant imprègne le tissu nerveux et s'oppose à l'action du second.

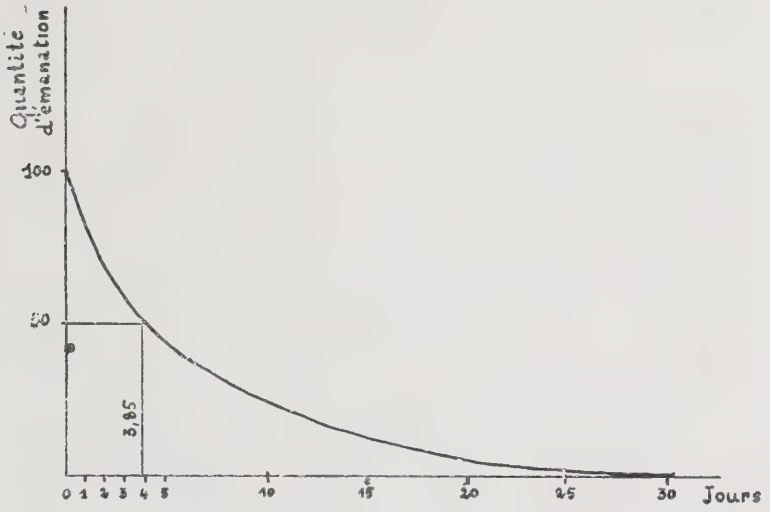
C'est pourquoi la théorie de Billard nous semble plus en accord avec les faits. S'il est indiscutable que l'élément chimique d'une eau minérale compte au nombre des facteurs du pouvoir anagotoxique, comme l'ont montré Perrin et Cuénot, il ne faut pas perdre de vue cependant qu'une eau minérale ne se caractérise pas seulement par ses constituants chimiques; si l'action des électrolytes suffisait à elle seule à résoudre le problème, comment expliquerait-on la diminution du pouvoir anagotoxique, alors que théoriquement la teneur en sels de l'eau de Dax reste constante ?

La radio-activité n'aurait-elle pas à jouer un rôle ? Lorsqu'elle décroît, l'anagotoxie diminue pour finalement disparaître.

L'eau de Dax est radio-active; cette propriété, quoiqu'inégale suivant les émergences (puisqu'elle varierait en fonction

(1) Santenoise (D.), Merklen (L.), Franck (C.), Vidacovitch (M.), Grandpierre (R.), *Ann. de l'Inst. hydrol. et climatol.*, t. XVI, nº 39, juill. 1944, sept. 1945, p. 126-127.

inverse de l'épaisseur de la couche de dolomie)[2], n'en est pas moins constante. En 1927, Lepape[3], étudiant sur place ce facteur, détermina que l'eau du puits du Splendid possède une radio-activité de 8,85 millimicrocuries de radon. Par ailleurs, nous savons que la valeur de la radio-activité diminue peu à peu avec le temps; cette diminution suit une loi bien définie qui peut se traduire par la courbe suivante (graphique VI).



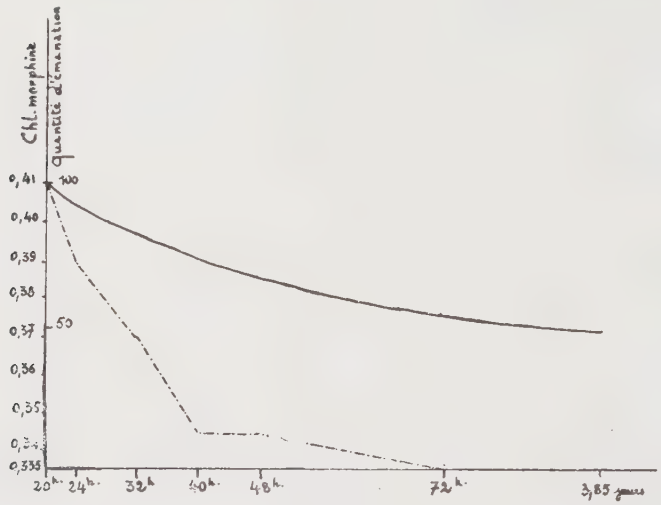
Graphique VI (4).

Courbe d'activité d'émanation du Radium. (Si l'on suppose une quantité d'émanation égale à 100 on voit qu'elle diminue de moitié en 3,85 jours.)

N'y aurait-il pas une relation entre la diminution de la radio-activité et celle du pouvoir anagotoxique ? phénomène que nous avons constaté dans un chapitre précédent. En somme, la perte de radio-activité ne serait-elle pas à l'origine de la disparition, plus ou moins lente, du pouvoir anagotoxique ? disparition devenant totale lorsque la radio-activité descend au-dessous d'une certaine valeur.

(2) Dax, Station thermale, S. I. F. E. D., p. 13, Risacher, imprim., Paris.
(3) Dax, Station thermale, S. I. F. E. D., p. 12, Risacher, imprim., Paris.
(4) Piéry et Milhaud, *Eaux minérales radio-actives*, p. 19, Doin, édit., 1924.

Nous avons fait figurer sur un même graphique les deux courbes de diminution (graphique VII).



Graphique VII.

Ces courbes ne sont pas superposables et n'ont pas même allure générale; nous pouvons observer une chute du pouvoir anagotoxique beaucoup plus rapide que la décroissance de la radio-activité. Une autre observation s'impose : lorsque la radio-activité a atteint la moitié de sa valeur, c'est-à-dire au bout de 3 jours 85, à peu près dans le même temps, le pouvoir anagotoxique disparaît.

Nous savons, de plus, que les sources Grande Grille et Célestins de Vichy, considérées comme agotoxiques[5], sont aussi faiblement radio-actives[6]; la valeur de cette radio-activité étant de :

0,024 millimicrocuries de radon pour Grande Grille, et 0,925 pour Célestins.

Il est donc possible d'envisager l'existence d'un seuil de

(5) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Ann. de l'Inst. hydrol. et climatol.*, t. XIII, janv.-déc. 1941, p. 157.

(6) *Ann. de l'Inst. hydrol. et climatol.*, t. III, juill.-sept. 1925, p. 157

radio-activité, au-delà duquel on observerait l'anagotoxie, en deçà duquel on obtiendrait l'agotoxie.

A l'encontre de Perrin et Cuénot, qui refusent aux sources oligométalliques tout effet anagotoxique (7), nous pouvons dire que l'eau de Dax, rangée dans cette classe, possède un pouvoir anagotoxique certain pendant les 72 premières heures à compter de son prélèvement au griffon. Perrin et Cuénot n'ont peut-être pas eu la possibilité d'opérer dans des conditions aussi favorables que nous-mêmes. Ils ne donnent, à ce sujet, aucune précision.

Pour ce qui est du mode d'action de la radio-activité, on connaît l'affinité élective qu'ont les émanations du radium à l'égard du tissu nerveux, — affinité observée par Piéry et Milhaud (8). Nous pourrions supposer que l'émanation, à la façon des électrolytes, imprègne le tissu nerveux et devance la morphine, empêchant celle-ci de se fixer sur les lipoïdes et d'y produire son effet toxique. Nous pourrions également supposer que cette émanation possède une action inhibitrice sur le poison neurotrope qu'est la morphine, processus comparable à celui observé vis-à-vis de certaines toxines microbiennes (9).

Le pouvoir anagotoxique de l'eau que nous étudions ne trouve sa raison d'être ni dans le fait de la composition chimique, ni dans celui de la radio-activité.

Si « *les propriétés antitoxiques des eaux minérales semblent bien en relation avec leurs propriétés physico-chimiques* » (10), il resterait à déterminer certains autres facteurs tel que l'état colloïdal, la résistivité électrique, etc., qui joueraient dans le processus et que M. le Professeur M. Creyx se propose quelque jour d'élucider au laboratoire.

(7) Perrin et Cuénot, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXIX, sept. 1931, p. 488.

(8) Piéry et Milhaud, *Les eaux minérales radio-actives*, p. 103, Doin, édit., 1924.

(9) Piéry et Milhaud, *Les eaux minérales radio-actives*, p. 126-127, Doin, édit., 1924.

(10) Vendryès (P.), *Centre médical*, oct. 1946.

L'examen de l'eau minérale à l'ultra-microscope est-il susceptible de fournir des données instructives sur une floculation éventuelle au bout d'un certain temps ? Nous n'avons observé, quant à nous, aucun dépôt dans les ampoules d'eau même après plusieurs jours.

De même, le calcul de la résistivité électrique permettrait aussi, pratiqué à différents instants, de mettre en valeur des modifications de la minéralisation globale, résultat d'une interréaction des électrolytes.

Autant de questions exigeant encore de longues séries d'expériences avant que soient élucidés les points nombreux restés obscurs dans l'explication des phénomènes agotoxiques et anagotoxiques.

Une eau minérale est un tout que l'on ne peut dissocier; il serait vain de chercher dans *une propriété unique* la cause de son activité. Ainsi que l'écrit Moureu (11) : « *L'eau minérale est une drogue très compliquée, une véritable thériaque, impossible à reproduire artificiellement dans son intégralité, comme l'opium, la digitale, la belladone, ou mieux le parfum d'une fleur.* »

C'est pourquoi, *en la transposant*, nous ferons nôtre cette conclusion formulée par MM. M. Creyx et P. Cazaux (12) à propos de l'eau de Vichy : « *Le pouvoir anagotoxique d'une eau minérale n'est que la somme algébrique des pouvoirs partiels de ses divers éléments, agissant chacun dans leur sens propre, soit accélérateur, soit modérateur.* »

(11) Cité par : Santenoise (D.), Merklen (L.), Franck (C.), Vidacovitch (M.) et Grandpierre (R.), *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XVI, n° 59, juill. 1944, sept. 1945, p. 128.

(12) Creyx (M.) et Cazaux (P.), *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 81e année, 1943, p. 11.

CONCLUSIONS

Etudiant sur le lapin le pouvoir de l'eau de Dax, vis-à-vis du chlorhydrate de morphine, nous avons observé :

1° Que cette eau possède un pouvoir anagotoxique très marqué :

a) lorsque l'injection d'eau minérale par voie sous-cutanée précède de 15 minutes celle du chlorhydrate par la même voie, la dose mortelle s'élève alors à 0 g. 41 par kilogramme de lapin;

b) lorsque les injections sont pratiquées en même temps, la dose mortelle s'élève à 0 g. 40.

2° Que cette eau est dénuée de tout pouvoir anagotoxique quand l'injection suit de 15 minutes l'introduction de la morphine.

3° Que le pouvoir anagotoxique diminue d'une façon irrégulière avec le temps, pour disparaître totalement au bout de 72 heures.

4° Que la glycémie du lapin continue à augmenter quand l'animal doit mourir; qu'elle passe par un maximum et diminue ensuite lorsque le lapin doit survivre.

5° Essayant d'interpréter ces résultats dans l'état actuel de la question, nous pensons que ce pouvoir anagotoxique peut être expliqué *en partie* par la présence des électrolytes de l'eau de Dax et par sa radio-activité.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

Baspeyras.

BIBLIOGRAPHIE

Aubertot (V.). — Phylaxie de certaines eaux minérales, action des savons. Essai avec la picrotoxine sur le vairon. *Ann. de la Soc. d'hydrol. et climatol. méd. de Paris*, 72e année. 2 mars 1930-1931, p. 355.

Barthe (L.). — Analyses chimiques des eaux du Petit Geyser, du Grand Geyser et du forage du Splendid de la Société immobilière et fermière de Dax. *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, année 1931, p. 81.

Billard (G.). — Action du suc d'autolyse de foie de porc, du venin de cobra et du curare sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. LXX, 1911, p. 189, et t. LXX. 1911, p. 274.

Pouvoir anagotoxique du sulfate de spartéine sur le venin de vipère d'Auvergne « vipera aspis ». *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 13 mars 1926, p. 650.

— Pouvoir anagotoxique des eaux de La Bourboule et du Mont-Dore sur le sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 17 avril 1926, p. 982.

— Pouvoir anagotoxique des eaux de Châtel-Guyon sur le venin de vipère « vipera aspis ». *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 1er mai 1926, p. 1140.

— Pouvoir anagotoxique « in vitro » des eaux minérales d'Auvergne sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIV, 15 mai 1926, p. 1236.

— Pouvoir anagotoxique « in vivo » et « in vitro » des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 12 juin 1926, p. 74.

— Immunisation non spécifique de certaines neurotoxines entre elles. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 17 juill. 1926, p. 546.

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur les venins et les toxines. *Centre médical*, t. XXXII, août-sept. 1926, p. 176.

— Pouvoir anagotoxique de quelques eaux minérales d'Auvergne sur quelques neurotoxines. *Presse médicale*, 26 janv. 1927, p. 113.

— Immunisation non spécifique du cobaye par certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines. Hiérarchie des neurotoxines. *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, t. XXV, 1927, p. 51.

— Phylaxie non spécifique. Phylaxie par certaines eaux minérales. *Progrès médical*, 4 mai 1927, p. 731.

— Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCVI, 26 févr. 1927, p. 503.

— La phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXVI, mars 1928, p. 43.

— La phylaxie. Collection franco-britannique des sciences médicales et biologiques, 94 p., G. Doin et Cie, édit., Paris, 1931.

Billard (G.) et Courtial. — Pouvoir anagotoxique « in vivo » de l'eau de La Bourboule sur la toxine tétanique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, 1926, p. 13.

Botschkareff et Grigorieff. — Blutzuckergehalt normaler und zur Eichung des insulins benutzer Kaninchen. *Biochemische Zeitschrift*, t. CCXV, 1929, p. 493.

Clogné (R.). — Premiers résultats de notre expérimentation sur les faits anagotoxiques des eaux du Mont-Dore (Source Madeleine). *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 74e année, 1932-1933, p. 189.

Creyx (M.) et Cazaux (P.). — Morphine et glycémie chez le lapin. *Bull. des travaux de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 79e année, 1941, p. 111.

— Injection sous-cutanée d'eau de Vichy Grande Grille et glycémie chez le lapin normal. *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 79e année, 1941, p. 158.

— A propos du pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin (1re note). Comparaison avec l'eau distillée. *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 80e année, 1942, p. 108.

Pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin (2e note). Comparaison avec le sérum physiologique. *Bull. des trav. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 81e année, 1943, p. 7.

— Pouvoir agotoxique de l'eau de Vichy vis-à-vis de la morphine chez le lapin. *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XIII, janv.-déc. 1941, p. 142.

— Pouvoir agotoxique d'une eau minérale. Eau de Vichy et morphine chez le lapin. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 10, 30 mai 1942, p. 470.

Creyx (M.) et Lassalle-Saint-Jean (V.). — Intoxication aiguë par le chlorhydrate de morphine chez le lapin normal. Recherche de la dose mortelle correspondant à l'injection du produit par différentes voies. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXVII, 1934, p. 372.

Curie (Mme P.). — Radio-activité, 558 p., 2 vol. Hermann et Cie, édit., Paris, 1935.

Dastugue (G.). — Contribution expérimentale à l'étude pharmacodynamique des eaux minérales. Eaux minérales et diastases. Thèse de pharmacie, Toulouse, n° 29, 1934.

Dax, Station thermale, S. I. F. E. D., Risacher, imprim., Paris, s. d.

Dechambre (E.). — Suc d'autolyse de foie de porc. Etudes physiologiques, applications thérapeutiques. Thèse de médecine, Toulouse, n° 918, 1910-1911.

Desgrez (C.). — De l'influence de certaines eaux minérales sur la localisation et l'élimination de substances toxiques déterminées. Thèse de pharmacie, Paris, n° 2, 1930.

Dodel (P.). — Données expérimentales relatives aux phénomènes de phylaxie. Thèse de doctorat ès sciences, Lyon, 1929.

— Action de la roche du Puy-de-Dôme et de quelques roches éruptives sur la résistance du cobaye à la spartéine et à la strychnine. *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 74e année, 1932-1933, p. 180.

Dodel et Godonèche. — Pouvoir phylactique anagotoxique et anti-anaphylactique de l'eau de Fenestre de La Bourboule. *Centre médical*, 38e année, juin 1932, p. 136.

Dorvault. — *L'Officine* ou *Répertoire général de pharmacie pratique*, 2.364 p., Vigot frères, édit., Paris, 1933.

Ferreyrolles (P.). — La phylaxie par les eaux minérales (action phylactique des eaux de La Bourboule vis-à-vis des neurotoxines). *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 71e année, 17 mars 1930, p. 352.

Ferreyrolles (P.), Monod (G.) et Boucomont (R.). — La phylaxie (pouvoir phylactique des eaux minérales françaises). Rapport présenté à la séance solennelle de la Société d'hydrologie et climatologie médicale de Paris le 23 mars 1931.

Guinard (M.-L.). — Etude de pharmacodynamie comparée sur les modifications de la pression artérielle pendant la morphinisation. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XLVIII, 1895, p. 551.

Hönighaus (L.). — De l'action de quelques hypnotiques sur le sucre et l'acide lactique sanguins. *Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol.*, t. CLXVIII, 1932, p. 561.

Launoy (L.). — Notions de pharmacodynamie. 295 p., Baillière et fils, édit., Paris, 1935.

Launoy (L.) et Nicolle (P.). — Etats apnéiques graves provoqués par la morphine chez le lapin en narcose. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CIV, vol. II, 1930, p. 1238.

Laville (J.). — Modifications des propriétés phylactiques des eaux minérales par les savons, et réciproquement de celles des savons par les eaux minérales. Thèse de pharmacie, Toulouse, n° 7, 1929.

Lévy (Mlle J.). — Sur l'accoutumance expérimentale à quelques poisons. Conférence faite devant la Société de chimie biologique le 6 mars 1933. *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, t. XVI, 1934, p. 654.

Loeper (M.) et Mougeot (A.). — La liposélection des cations, méthode nouvelle en hydrologie expérimentale. *C. R. de l'Acad. des sc.*, t. CXCIV, févr. 1932, p. 575.

Loeper (M.), Mougeot (A.), Aubertot (V.) et de Brisson de La Roche. — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales après les lipiprécipitations. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CX, 2 juill. 1932, p. 778.

Marenzi (A.). — Action de la morphine sur la glycémie et le pH du sang des chiens normaux ou dont les nerfs sympathiques ont été sectionnés. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCV, vol. II, 1926, p. 1171.

Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Sur le pouvoir phylactique des eaux minérales; essais avec la picrotoxine sur le vairon. *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. CV, 3 mars 1931, p. 355.

— Action des savons sur le pouvoir phylactique des eaux minérales; expériences sur la picrotoxine et le vairon. *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. CV, 14 avril 1931, p. 643.

Pouvoir phylactique des eaux minérales d'Auvergne vis-à-vis de l'aconitine chez le cobaye et le rat; sa disparition après le traitement des eaux efficaces par les acides gras. *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. CVII, séance du 5 avril 1932, p. 471.

Perrin (M.) et Cuénot (A.). — Recherche sur le pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 1929, p. 855.

— Essais d'interprétation du pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 1929, p. 857.

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 1929, p. 1035.

— Essais de quelques sels anagotoxiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CII, 1929, p. 1038.

— Les sels anagotoxiques modificateurs chimiques des toxiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CIII, 1930, p. 609.

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales et chimiothérapie. *Presse médicale*, 10 mai 1930, p. 633.

Nature des sels antagonistes de la toxine tétanique contenus dans l'eau de La Bourboule (Source Choussy). *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CVI, 24 janv. 1931, p. 202, et *Bull. gén. de thérapeut.*, t. CLXXXII, janv. 1931, p. 14.

— Anagotoxie et eaux minérales. *Presse thermale et climatique*, 1er févr. 1932, p. 73.

La phylaxie de Billard et les propriétés biologiques connexes des eaux minérales. *C. R. du XIVe Congr. internat.*

d'hydrol., de climatol. et de géol. méd., p. 401. Expansion scientifique française, édit., Paris, 1934.

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Premier mémoire : Le pouvoir anagotoxique. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXIX, sept. 1931, p. 478.

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Deuxième mémoire : La phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXIX, déc. 1931, p. 717.

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, t. XXX, mars 1932, p. 87.

Picard (P.). et Rabatel. — Action des sels de morphine sur le cœur. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XXX, 1878, p. 145.

Piéry (M.) et Milhaud (M.). — Les eaux minérales radio-actives. 456 p., Doin (G.), édit., Paris, 1924.

Puech (A.) et Roche (J.). — Propriétés agotoxiques de quelques eaux minérales vis-à-vis du novarsénobenzol. *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 78e année, 1936-1937, p. 267.

— Pouvoir phylactique de quelques eaux minérales vis-à-vis du novarsénobenzol. *Ann. de la Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 78e année, 1936-1937, p. 278.

Rangier (R.) et Glaumé (Mlle). — Action de l'eau de Vichy (Source Hôpital) sur la destruction et l'élimination de la quinine. *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XI, juill.-sept. 1936, p. 65.

Romeuf. — Phylaxie : anagotoxie des eaux minérales. *Concours médical*, 52e année, t. I, n° 22, 1er juin 1930, p. 1745.

Santenoise (D.), Merklen (L.), Franck (C.), Vidacovitch (M.) et Grandpierre (R.). — Etude physiologique de l'action des eaux minérales. I. Problème du mode d'action des eaux minérales. *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XVI, n° 59, juill. 1944-sept. 1945, p. 121.

— Etude physiologique de l'action des eaux minérales. II. Démonstration expérimentale de l'action des eaux minéra-

les sur l'organisme. *Ann. de l'Inst. d'hydrol. et de climatol.*, t. XVI, n° 60, oct.-déc. 1945, p. 193.

Simenauer (E.) et Pülfer (H.). — Zur Klinik und Pharmakologie des Dilaudids. *Deuts. mediz. Woschenschr.*, 59e année, 1929, p. 147.

Stewart (G. M.) et Rogoff (J.-M.). — Morphine hyperglycemia and the Adrenals. *The Amer. Journ. of Physiol.*, t. LXII, 1922, p. 93.

Trinquier. — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline administrée par voies diverses chez le chien normal à l'état de veille ou anesthésié au chloralose ainsi que chez le chien néphrectomisé ou urétérotomisé. Thèse médecine, Bordeaux, n° 105, 1932-1933.

Thomas (P.). — Manuel de biochimie. 978 p., Masson et Cie, édit., Paris, 1936.

Uzan (L.) et Spezzafumo (Cl.). — Pouvoir phylactique des eaux de Korbous. *La Tunisie médicale*, 28e année, déc. 1934, p. 449.

— Contribution à l'étude de l'agent phylactique contre la spartéine. *La Tunisie médicale*, 28e année, déc. 1934, p. 459.

— Influence de la température sur la phylaxie. *La Tunisie médicale*, 28e année, déc. 1934, p. 463.

Vendryès (P.). — Crénothérapie et physicochimie. *Centre médical*, oct. 1946.

Violle (P.-L.). — Du rôle des colloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIX, 1er déc. 1928, p. 1723.

Violle (P.-L.) et Giberton (A.). — Du rôle des cristalloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIX, 22 déc. 1928, p. 1938.

— Sur la neutralisation du pouvoir oligodynamique du cuivre par les solutions d'électrolytes. Applications aux eaux minérales. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. C, 19 janv. 1929, p. 190.

— Les eaux minérales milieux antitoxiques; rôle du calcium. *Presse médicale*, XXXVII, 20 juill. 1929, p. 943.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — *Historique des travaux* 12

CHAPITRE II. — *Théories concernant le pouvoir anagotoxique.* 24

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — *Pouvoir anagotoxique des eaux hyperthermales de Dax* 29

CHAPITRE II. — *Vieillissement de l'eau de Dax et pouvoir anagotoxique* 43

CHAPITRE III. — *Discussion et essai d'interprétation des résultats* 49

CONCLUSIONS 55

BIBLIOGRAPHIE 56

Dépôt légal effectué en 1946 (4e trimestre).

24149. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.